

ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

Μαρία Δήμου

Επικ. Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

Τμήμα Κλινικών Μελετών στην Αιματολογία

Αιματολογική Κλινική και Μονάδα
Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών

ΓΝΑ Λαϊκό

ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Πρόκειται για μία ομάδα νεοπλασματικών διαταραχών που χαρακτηρίζεται από κλωνική έκπτυξη και συσσώρευση μίας ή περισσότερων κυτταρικών σειρών του αίματος, με τελική κατάληξη τη συμμετοχή όλων των αιμοποιητικών και άλλων οργάνων.

Οξεία Λευχαιμία

- 
- Δύο ή περισσότερες μεταλλάξεις στο γονιδίωμα του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου (HSC) ή του πολυδύναμου προγονικού κυττάρου

- 
- Ενεργοποίηση πρωτο-ογκογονιδίων
 - Απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων

- 
- Χαρακτηριστικά των λευχαιμικών κυττάρων: παρατεταμένη επιβίωση και αντοχή στην απόπτωση, ανάπτυξη ανεξάρτητα από τους αυξητικούς παράγοντες, αντίσταση στα ανασταλτικά αυξητικά μηνύματα, ικανότητα να διηθούν και να μεθίστανται, μπλοκάρισμα της ενδοκυττάριας διαφοροποίησης

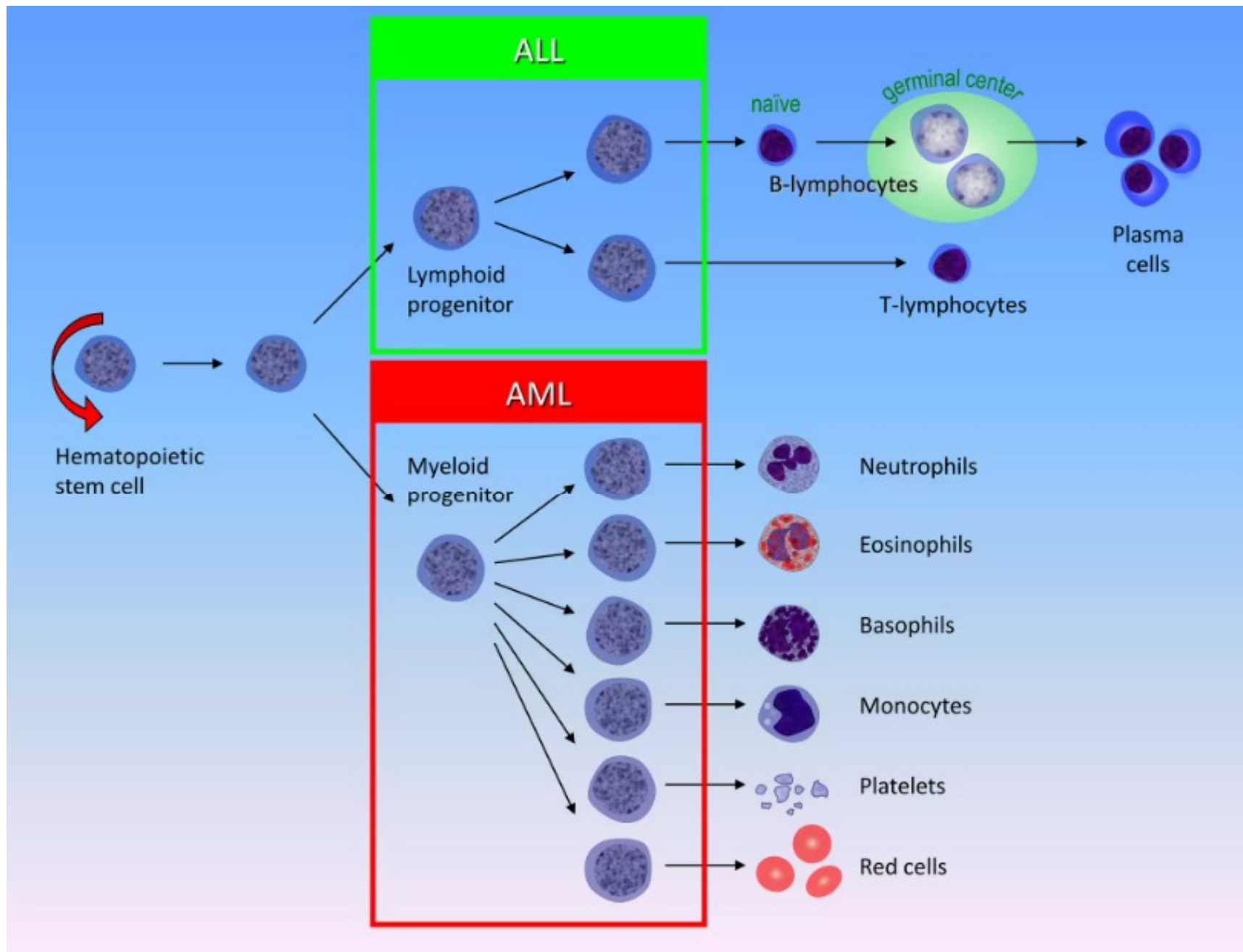
Η ταξινόμηση των Λευχαιμιών γίνεται ανάλογα με το κύτταρο που συμμετέχει και την κλινική πορεία της νόσου:

A. Οξείες Λευχαιμίες

- Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία
- Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία
- Διφαινοτυπική Λευχαιμία

B. Χρόνιες Λευχαιμίες

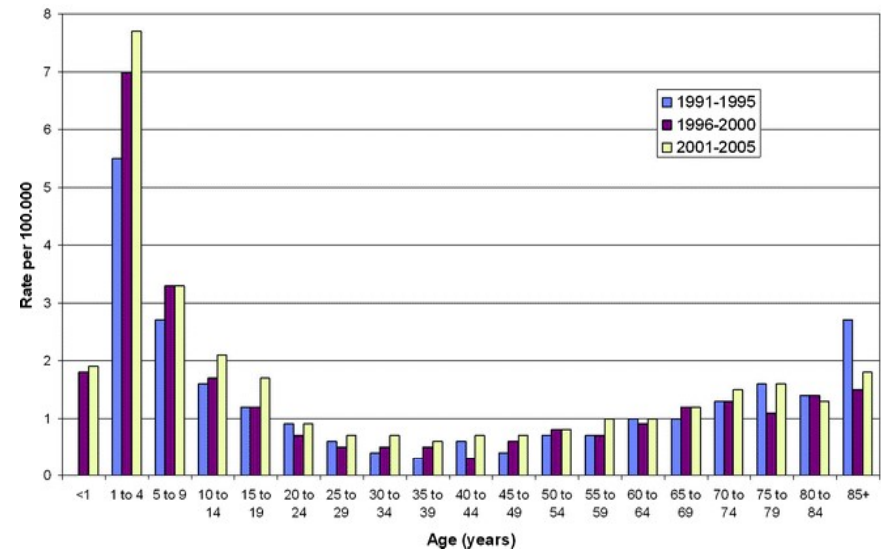
- Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία
- Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία
- Χρόνια Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία
- Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία
- Χρόνια Ουδετεροφιλική Λευχαιμία
- T-NK LGL Λευχαιμία



Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ)

Common Types of Cancer	Estimated New Cases 2022	Estimated Deaths 2022
1. Breast Cancer (Female)	287,850	43,250
2. Prostate Cancer	268,490	34,500
3. Lung and Bronchus Cancer	236,740	130,180
4. Colorectal Cancer	151,030	52,580
5. Melanoma of the Skin	99,780	7,650
6. Bladder Cancer	81,180	17,100
7. Non-Hodgkin Lymphoma	80,470	20,250
8. Kidney and Renal Pelvis Cancer	79,000	13,920
9. Uterine Cancer	65,950	12,550
10. Pancreatic Cancer	62,210	49,830
-	-	-
Acute Lymphocytic Leukemia	6,660	1,560

Acute lymphocytic leukemia represents 0.3% of all new cancer cases in the U.S.



- ❑ Η πιο συχνή λευχαιμία της παιδικής ηλικίας (80%)
- ❑ Το 20% των Οξείων Λευχαιμιών στους ενήλικες
- ❑ Η επίπτωση της νόσου έχει διπλή κατανομή (αρχικό peak: 2-5 ετών, 2^ο peak >50 ετών)

Παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΟΛΛ

GENETIC	ENVIRONMENTAL
Downs,turner, klinefelter	Ionising radiation
Fanconi,diamond blackfan	Drugs
NF Type1	alkylating agents
Ataxia telangiectasia	nitrosourea
SCID	epipodophyllotoxin
PNH	benzene exposure
Li-fraumeni syndrome	advanced maternal age
Blooms syndrome	paternal smoking

ΟΛΛ-Συμπτωματολογία

- Dizziness
- Weakness
- Fatigue
- Shortness of breath
- Frequent or unexplained fever and infection
- Weight loss and/or loss of appetite
- Bleeding from the gums and/or nose
- Pale skin

ΟΛΛ-Κλινική εξέταση

Physical findings	Percentage
Splenomegaly	86
Lymphadenopathy	76
Hepatomegaly	74
Sternal Tenderness	69
Purpura	50
Fundic Changes	14

ΟΛΛ-εργαστηριακά ευρήματα

- WBC may be elevated, normal, or low
- Anemia
- Thrombocytopenia
- Pancytopenia
- Elevated uric acid
- Hyperkalemia
- Elevated LDH
- Elevated PT, PTT

Επείγουσες καταστάσεις στις Οξείες Λευχαιμίες:

“The Big 4”

1

Hyperleukocytosis/Leukostasis

- Hyperviscosity may result in tissue ischemia, infarcts, and thromboembolic events
- Mental status changes or stroke-like symptoms, respiratory insufficiency, priapism, extremity compartment syndrome
- Cytoreduction
 - Hydroxyurea
 - Leukapheresis
 - Done prior to initiation of therapy
 - Reduces complications of leukostasis and treatment
- AML Treatment ASAP

2

Tumor Lysis Syndrome

- Life threatening condition occurring after cellular destruction of rapidly growing tumors
- Release of intracellular components of tumor cells causing hyperkalemia, hyperuricemia, hyperphosphatemia, secondary hypocalcemia, renal failure
- Clinical TLS may result in rapidly progressing renal failure, seizure and cardiac dysrhythmia leading to death
- Allopurinol/rasburicase
- IVF
- Frequent labs
- ECG/Tele
- e-lyte management
- RRT

RRT: renal replacement therapy

IVF: intravenous fluids

DEFINITIONS OF LABORATORY AND CLINICAL TUMOR LYSIS SYNDROME

Metabolic Abnormality	Criteria for Classification of Laboratory Tumor Lysis Syndrome	Criteria for Classification of Clinical Tumor Lysis Syndrome
Hyperuricemia	Uric acid >8.0 mg/dl (475.8 μ mol/liter) in adults or above the upper limit of the normal range for age in children	
Hyperphosphatemia	Phosphorus >4.5 mg/dl (1.5 mmol/liter) in adults or >6.5 mg/dl (2.1 mmol/liter) in children	
Hyperkalemia	Potassium >6.0 mmol/liter	Cardiac dysrhythmia or sudden death probably or definitely caused by hyperkalemia
Hypocalcemia	Corrected calcium <7.0 mg/dl (1.75 mmol/liter) or ionized calcium <1.12 (0.3 mmol/liter) [†]	Cardiac dysrhythmia, sudden death, seizure, neuromuscular irritability (tetany, paresthesias, muscle twitching, carpopedal spasm, Trousseau's sign, Chvostek's sign, laryngospasm, or bronchospasm), hypotension, or heart failure probably or definitely caused by hypocalcemia
Acute kidney injury [‡]	Not applicable	Increase in the serum creatinine level of 0.3 mg/dl (26.5 μ mol/liter) (or a single value >1.5 times the upper limit of the age-appropriate normal range if no baseline creatinine measurement is available) or the presence of oliguria, defined as an average urine output of <0.5 ml/kg/hr for 6 hr

* In laboratory tumor lysis syndrome, two or more metabolic abnormalities must be present during the same 24-hour period within 3 days before the start of therapy or up to 7 days afterward. Clinical tumor lysis syndrome requires the presence of laboratory tumor lysis syndrome plus an increased creatinine level, seizures, cardiac dysrhythmia, or death.

[†]The corrected calcium level in milligrams per deciliter = measured calcium level in milligrams per deciliter + 0.8 × (4 – albumin in grams per deciliter).

[‡]Acute kidney injury is defined as an increase in the creatinine level of at least 0.3 mg per deciliter (26.5 μ mol per liter) or a period of oliguria lasting 6 hours or more. By definition, if acute kidney injury is present, the patient has clinical tumor lysis syndrome. Data about acute kidney injury are from Levin et al.¹¹

3

Disseminated Intravascular Coagulation

- Oncologic emergency that develops secondary to an underlying pathologic condition (malignancy, sepsis)
- Coagulation disorder characterized by widespread intravascular thrombosis causing tissue ischemia and organ dysfunction
- Also a consumptive depletion of coagulant factors and platelets contributing to hemorrhage
- Frequent labs
- Blood product repletion (PLT, FFP, Cryo)
- Treat underlying cause

4

Sepsis

- *Sepsis* is life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection
- *Septic shock* is a subset of sepsis with circulatory and cellular/metabolic dysfunction associated with a higher risk of mortality
- Volume
- ID w/u
- Antibiotics
- FAST
- ICU if needed (steroids, pressors, mechanical ventilation, etc.)

DIAGNOSIS

Patients should undergo

The diagnosis of ALL generally requires a comprehensive hematopathology review of bone marrow aspirate and biopsy materials, which includes:

- Morphologic assessment of Wright-Giemsa–stained bone marrow aspirate smears, and hematoxylin and eosin (H&E)–stained core biopsy and clot sections
- Comprehensive flow cytometric immunophenotyping^{c,f}
- Baseline flow cytometric and/or molecular characterization of leukemic clone to facilitate subsequent minimal/measurable residual disease (MRD) analysis ([ALL-F](#))
- Karyotyping of G-banded metaphase chromosomes

MOLECULAR CHARACTERIZATION

- Cytogenetic and molecular prognostic risk stratification for B-cell ALL (B-ALL) ([ALL-3](#))
- Optimal risk stratification and treatment planning require testing marrow or peripheral blood lymphoblasts for specific recurrent genetic abnormalities using:
 - ▶ Interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) testing, including probes capable of detecting the major recurrent genetic abnormalities
 - ▶ Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) testing *BCR::ABL1* in B-ALL (quantitative or qualitative) including determination of transcript size (ie, p190 vs. p210)
 - ▶ Comprehensive testing by next-generation sequencing (NGS) for gene fusions and pathogenic mutations is recommended.
- Additional optional tests include:
 - ▶ Assessment with chromosomal microarray (CMA)/array comparative genomic hybridization (cGH) in cases of aneuploidy or inadequate karyotype.

CLASSIFICATION

Together, these studies allow determination of the World Health Organization (WHO) and International Consensus Criteria (ICC) ALL subtypes and cytogenetic and clinical risk groups.

Acute
lymphoblastic
leukemia
(ALL)^{a,b,c}

Clinical Risk
Stratification
([ALL-2](#))

The diagnosis of ALL generally requires

dem
lympho
of b

Morphologic assessment of Wright-Giemsa–stained bone marrow aspirate smears, and hematoxylin and eosin (H&E)–stained core biopsy.

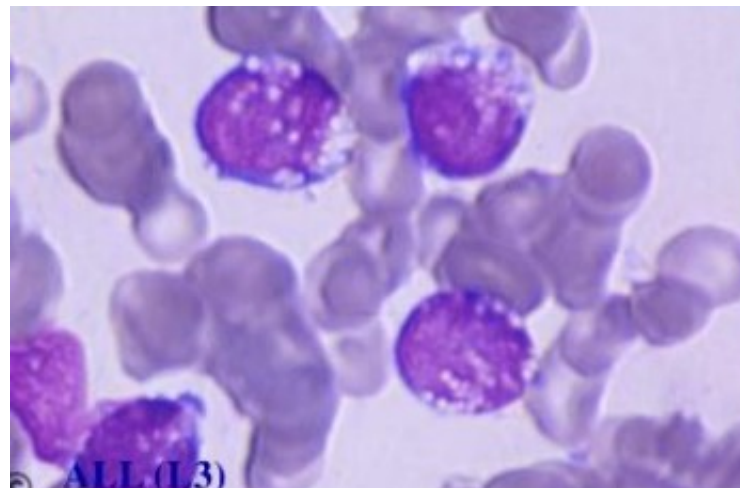
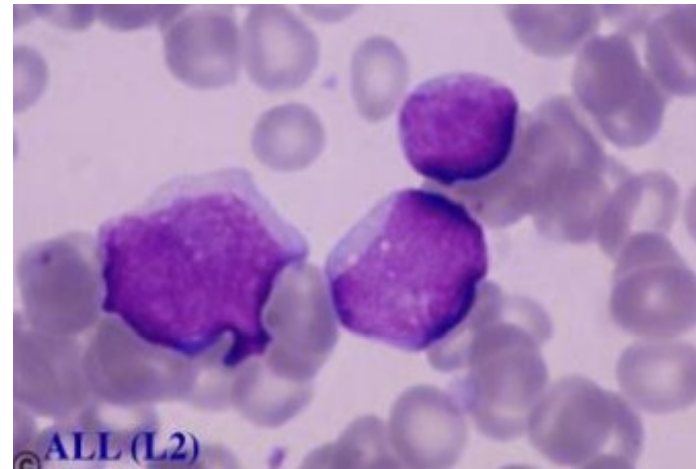
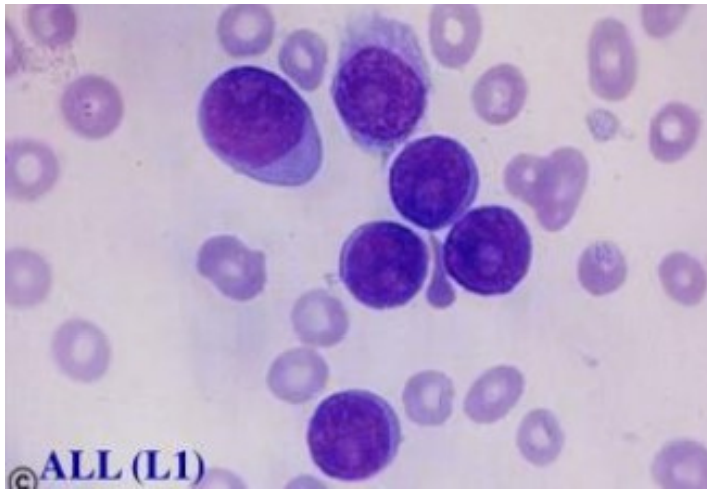
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

[Footnotes on ALL-1A](#)

French-American-British (FAB) Classification

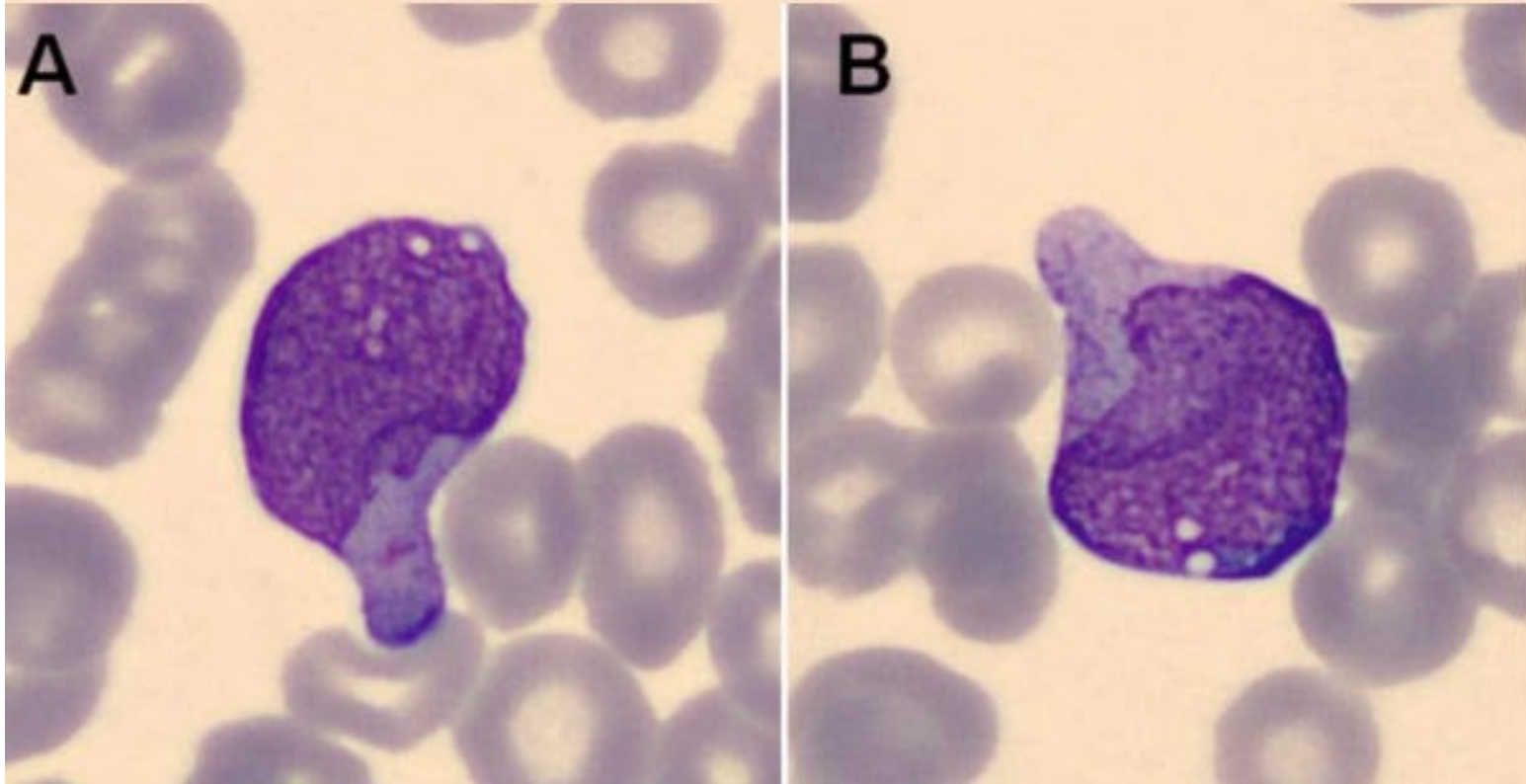
- L1 ALL: Small- to medium-sized, regular blast cells with a high nucleocytoplasmic ratio
- L2 ALL: Larger more pleomorphic blast cells, possibly with visible nucleoli, nuclear clefts, and more plentiful cytoplasm
- L3 ALL: Blast cells with strongly basophilic cytoplasm and prominent cytoplasmic vacuoles

ΟΛΛ-Μορφολογική (FAB) ταξινόμηση



Η ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ HAND MIRROR ΕΙΝΑΙ ΣΥΧΝΗ ΣΤΗΝ L1 ΟΛΛ

Hand-mirror Cells



- Comprehensive flow cytometric immunophenotyping
- Baseline flow cytometric and/or molecular characterization of leukemic clone to facilitate subsequent minimal/measurable residual disease (MRD) analysis

DIAGNOSIS

Patients

The diagnosis of hematopoietic malignancy is based on morphologic, immunophenotypic, and molecular findings.

- Morphologic examination of bone marrow and peripheral blood smears, including eosin (H&E)-stained core biopsy and touch preparations
- Comprehensive flow cytometric immunophenotyping^{c,f}
- Baseline flow cytometric and/or molecular characterization of leukemic clone to facilitate subsequent minimal/measurable residual disease (MRD) analysis ([ALL-F](#))
- Karyotyping of G-banded metaphase chromosomes

MOLECULAR CHARACTERIZATION

- Cytogenetic and molecular prognostic risk stratification for B-cell ALL (B-ALL) ([ALL-3](#))
- Optimal risk stratification and treatment planning require testing marrow or peripheral blood lymphoblasts for specific recurrent genetic abnormalities using:
 - ▶ Interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) testing, including probes capable of detecting the major recurrent genetic abnormalities
 - ▶ Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) testing *BCR::ABL1* in B-ALL (quantitative or qualitative) including determination of transcript size (ie, p190 vs. p210)
 - ▶ Comprehensive testing by next-generation sequencing (NGS) for gene fusions and pathogenic mutations is recommended.
- Additional optional tests include:
 - ▶ Assessment with chromosomal microarray (CMA)/array comparative genomic hybridization (cGH) in cases of aneuploidy or inadequate karyotype.

CLASSIFICATION

Together, these studies allow determination of the World Health Organization (WHO) and International Consensus Criteria (ICC) ALL subtypes and cytogenetic and clinical risk groups.

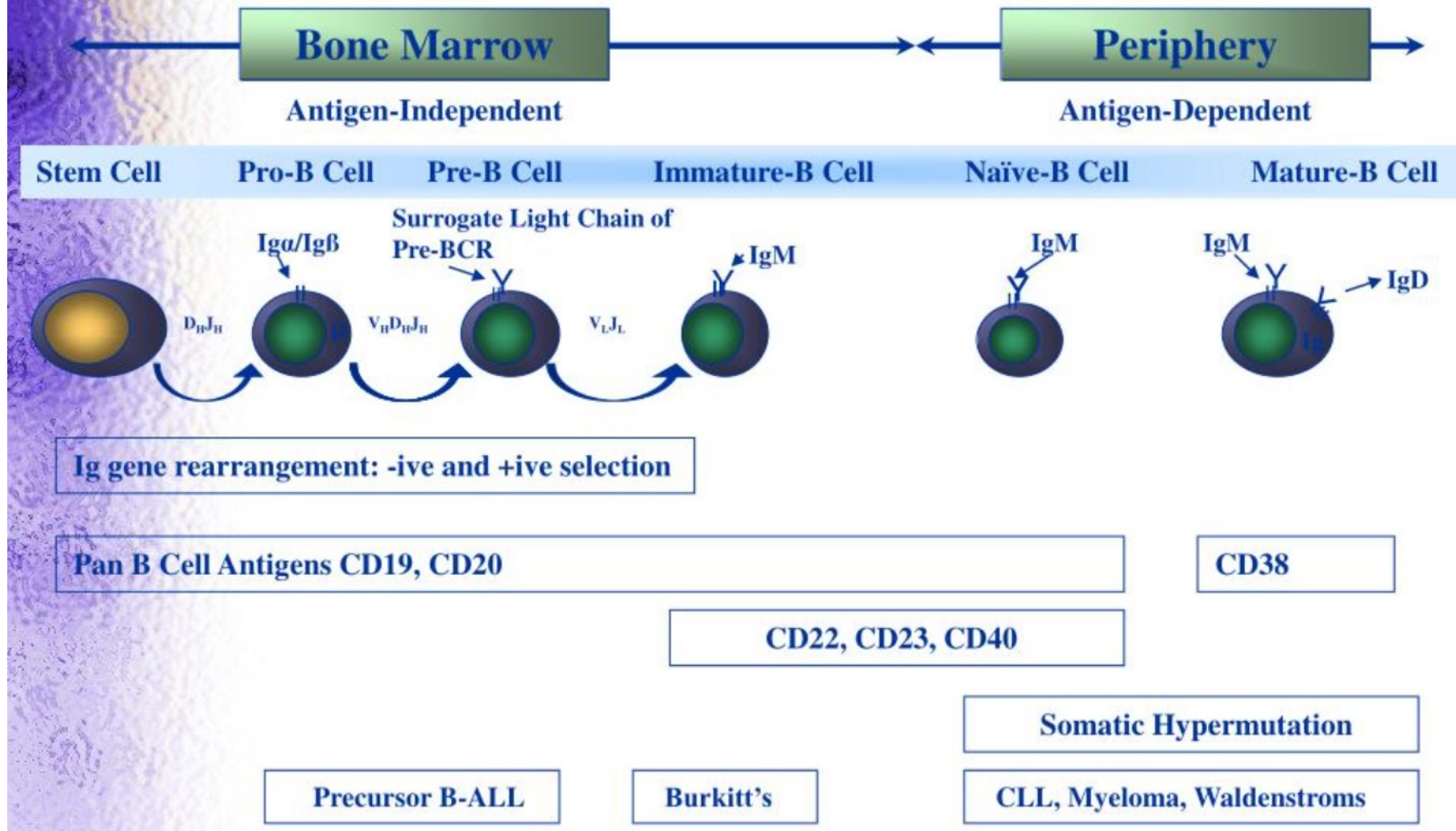
Acute lymphoblastic leukemia (ALL)^{a,b,c}

Clinical Risk Stratification ([ALL-2](#))

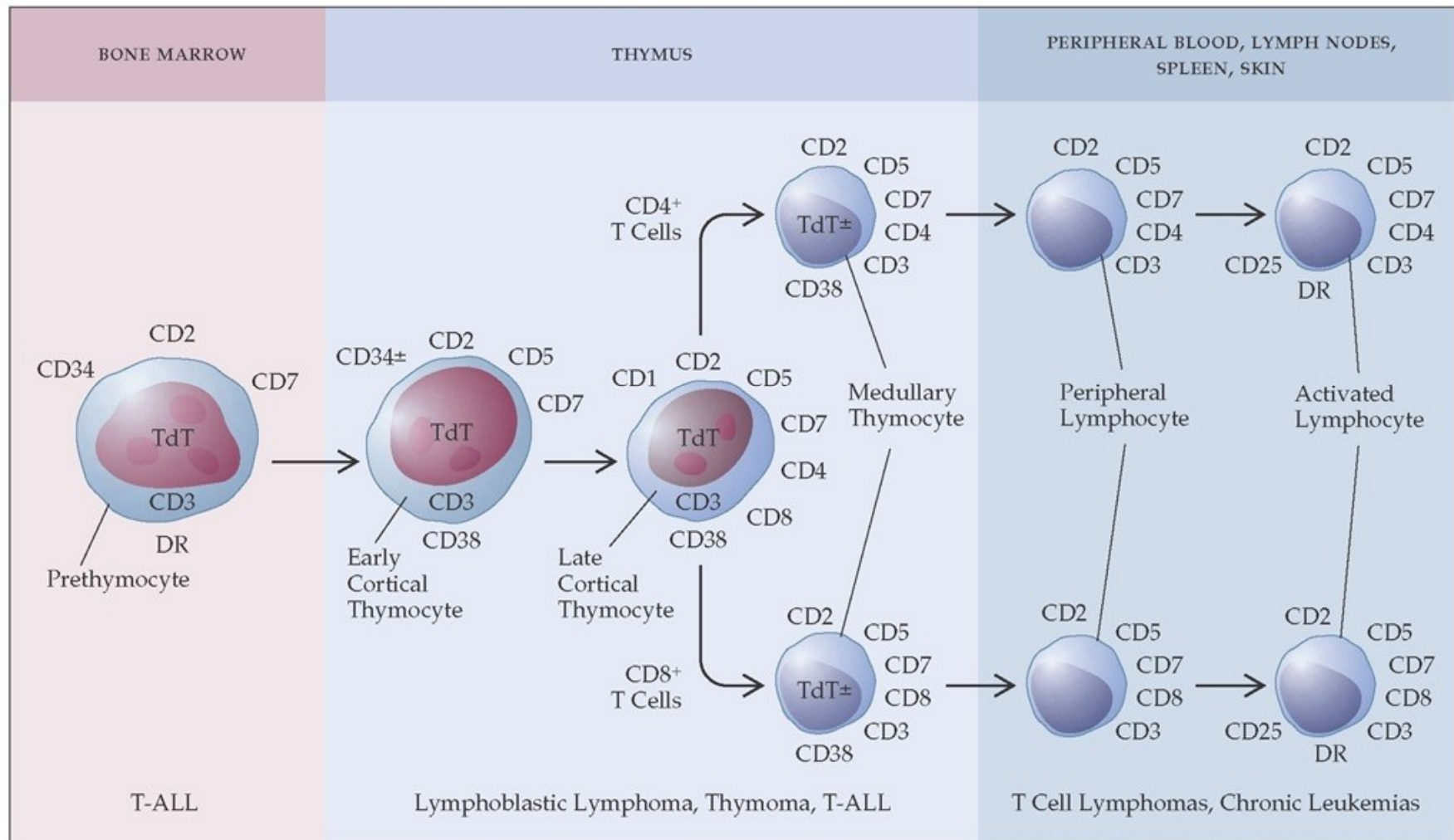
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

[Footnotes on ALL-1A](#)

B Cell Development



Sequential expression of selected antigens during T cell development



Immunologic Subtypes of B-ALL (85% of all ALL cases)

	Precursor B-ALL	Common ALL	Pre-B- ALL	Mature-B- ALL
HLA-DR cCD22 CD79a CD19	Positive			
TdT	Positive			Negative
CD10	Negative	Positive		Negative
clgM	Negative		Positive	Negative
slg	Negative			Positive

Note: Reproduced from NewBU.⁶⁵

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; B-ALL, B-acute lymphoblastic leukemia.

Immunologic Subtypes of T-ALL

	Pro- T-ALL	Pre- T-ALL	Cortical- T-ALL	Mature- T-ALL
TdT	Positive			Negative
cCD3	Positive			
CD7	Positive			
CD2	Negative	Positive		
CD5	Negative	Positive		
CD4	Negative		Positive for CD4 and CD8	Positive for CD4 or CD8
CD8	Negative			
CD1a	Negative		Positive	Negative
sCD3	Negative			Positive

Note: Reproduced from NewBU.⁶⁵

Abbreviation: T-ALL, T-acute lymphoblastic leukemia.

DIAGNOSIS

Patients should undergo evaluation and treatment at specialized centers

- The diagnosis of ALL requires the identification of $\geq 20\%$ bone marrow lymphoblasts^{d,e} on hematoxylin and eosin (H&E) stained marrow aspirate smears, and hematoxylin and eosin (H&E) stained marrow biopsy materials, which includes:
- Morphologic examination of marrow aspirate smears, and hematoxylin and eosin (H&E) stained marrow biopsy materials
 - Comprehensive immunophenotyping of leukemic clone to facilitate subsequent minimal residual disease (MRD) analysis ([ALL-F](#))
 - Karyotyping of G-banded metaphase chromosomes

Karyotyping of G-banded metaphase chromosomes

MOLECULAR CHARACTERIZATION

- Cytogenetic and molecular prognostic risk stratification for B-cell ALL (B-ALL) ([ALL-3](#))
- Optimal risk stratification and treatment planning require testing marrow or peripheral blood lymphoblasts for specific recurrent genetic abnormalities using:
 - ▶ Interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) testing, including probes capable of detecting the major recurrent genetic abnormalities
 - ▶ Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) testing *BCR::ABL1* in B-ALL (quantitative or qualitative) including determination of transcript size (ie, p190 vs. p210)
 - ▶ Comprehensive testing by next-generation sequencing (NGS) for gene fusions and pathogenic mutations is recommended.
- Additional optional tests include:
 - ▶ Assessment with chromosomal microarray (CMA)/array comparative genomic hybridization (cGH) in cases of aneuploidy or inadequate karyotype.

CLASSIFICATION

Together, these studies allow determination of the World Health Organization (WHO) and International Consensus Criteria (ICC) ALL subtypes and cytogenetic and clinical risk groups.

Acute lymphoblastic leukemia (ALL)^{a,b,c}

Clinical Risk Stratification ([ALL-2](#))

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

[Footnotes on ALL-1A](#)

WHO 2022

Precursor B-cell neoplasms

B-lymphoblastic leukaemias/lymphomas

B

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with high hyperdiploidy

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with iAMP21

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with BCR::ABL1 fusion **t(9;22), p190**-κακή πρόγνωση, αλλά βελτιωμένη με τις νέες θεραπείες

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with BCR::ABL1-like features

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with KMT2A rearrangement **11q23**-η πρόγνωση εξαρτάται από τον παρτενέρ, γενικά κακής πρόγνωσης

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with ETV6::RUNX1 fusion **t(12;21)**-καλής πρόγνωσης

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with ETV6::RUNX1-like features

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with TCF3::PBX1 fusion **t(1;19)(q23;p13)**-ενδιάμεση πρόγνωση

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with IGH::IL3 fusion **t(5;14)(q31;q32)**-ηωσινοφιλία, ενδιάμεση πρόγνωση

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with TCF3::HLF fusion **t(17;19)(q22;p13)**-πολύ κακής πρόγνωσης

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with other defined genetic alterations

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma NOS ←

Precursor T-cell neoplasms

T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma

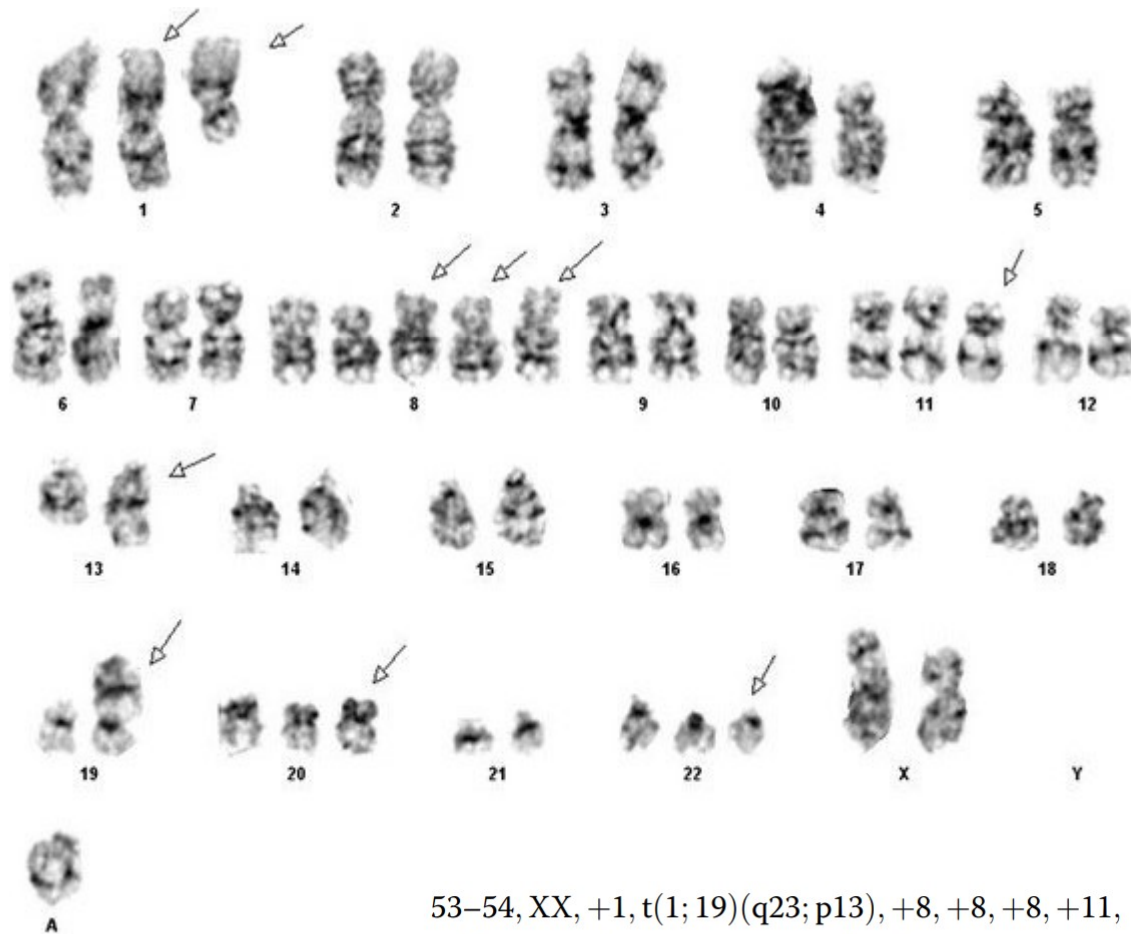
T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma NOS

Early T-precursor lymphoblastic leukaemia/lymphoma

Hyperdiploidy: with ≥ 50 chromosomes is usually associated with favorable prognosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia

Hypodiploidy: with ≤ 43 chromosomes is associated with extremely poor prognosis.

Καρυότυπος κοριτσιού με Β-ΟΛΛ [υπερδιπλοειδία και μία αντιμετάθεση-την t(1;19) (q23;p13)]



53-54, XX, +1, t(1;19)(q23;p13), +8, +8, +8, +11,
add(13)(q34), +20, +22, +mar[cp3]

DIAGNOSIS

Acute
lymphoblastic
leukemia
(ALL)^{a,b,c}

Patients should undergo

The diagnosis of ALL requires a hematopathology review of the bone marrow aspirate and smear.

- Morphologic assessment of the bone marrow aspirate and smear (H&E)-stained slides
- Comprehensive flow cytometry
- Baseline flow cytometry for minimal/measurable residual disease (MRD)
- Karyotyping of G-banded metaphase spreads

MOLECULAR CHARACTERIZATION

- Cytogenetic and molecular genetic testing

Optimal risk stratification and treatment decisions require testing marrow or peripheral blood lymphoblasts for specific recurrent genetic abnormalities.

- ▶ Interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) testing, including probes capable of detecting the major recurrent genetic abnormalities
- ▶ Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) testing *BCR::ABL1* in B-ALL (quantitative or qualitative) including determination of transcript size (ie, p190 vs. p210)
- ▶ Comprehensive testing by next-generation sequencing (NGS) for gene fusions and pathogenic mutations is recommended.
- Additional optional tests include:
 - ▶ Assessment with chromosomal microarray (CMA)/array comparative genomic hybridization (cGH) in cases of aneuploidy or inadequate karyotype.

CLASSIFICATION

Together, these studies allow determination of the World Health Organization (WHO) and International Consensus Criteria (ICC) ALL subtypes and cytogenetic and clinical risk groups.

- Interphase fluorescence in situ hybridization (**FISH**) testing, including probes capable of detecting the major recurrent genetic abnormalities.
- Comprehensive testing by next-generation sequencing (**NGS**) for gene fusions and pathogenic mutations is recommended

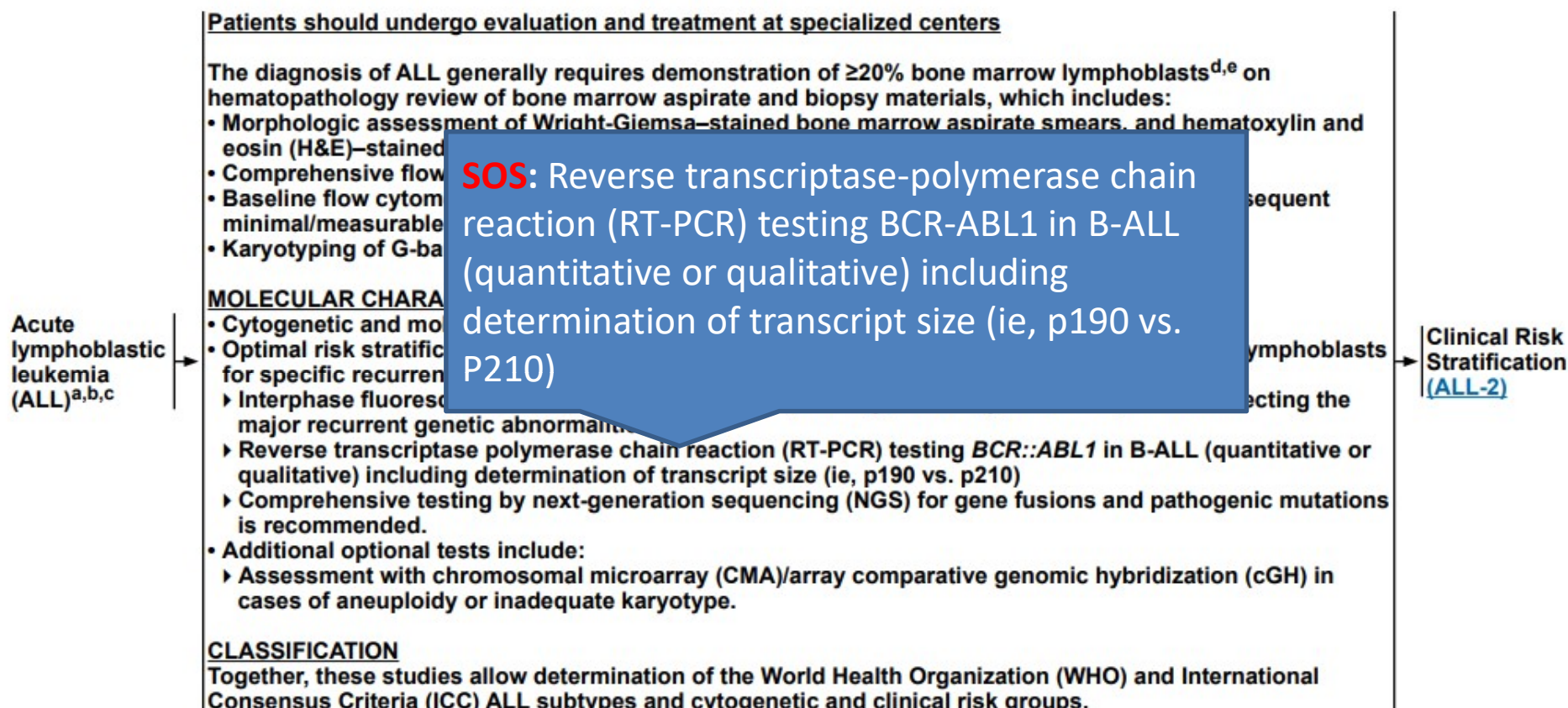
Clinical Risk
Stratification
([ALL-2](#))

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

[Footnotes on ALL-1A](#)



DIAGNOSIS



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

[Footnotes on ALL-1A](#)



NCCN Guidelines Version 2.2024

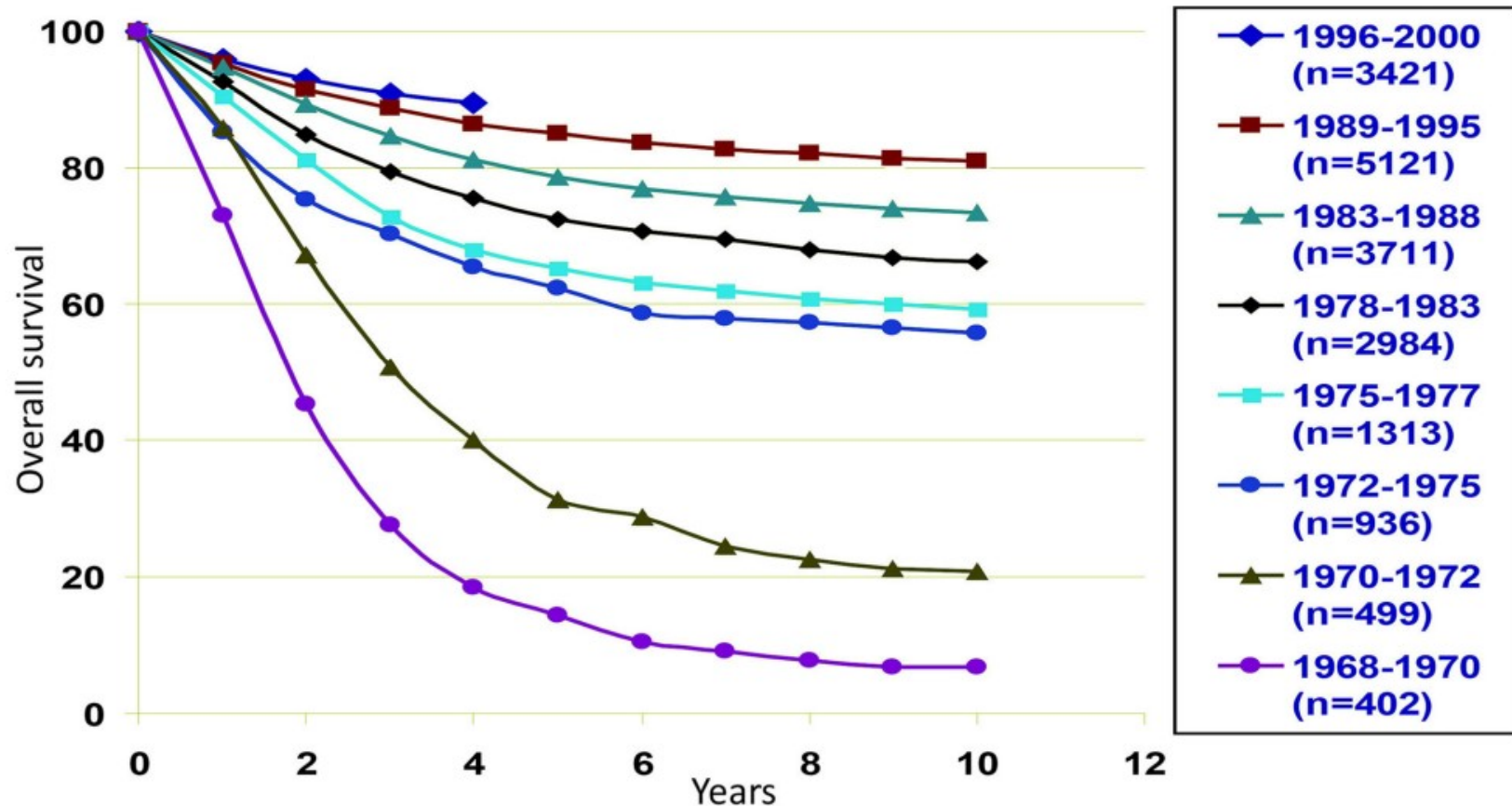
Acute Lymphoblastic Leukemia

CYTOGENETIC AND MOLECULAR PROGNOSTIC RISK STRATIFICATION FOR B-ALL^h

RISK GROUPS	CYTOGENETIC AND MOLECULAR ALTERATIONS
Standard risk	- Hyperdiploidy (51–65 chromosomes) - Cases with trisomy of chromosomes 4, 10, and 17 appear to have the most favorable outcome - t(12;21)(p13;q22): <i>ETV6::RUNX1</i>ⁱ - t(1;19)(q23;p13.3): <i>TCF3::PBX1</i> <i>DUX4</i> rearranged <i>PAX5</i> P80R - t(9;22)(q34;q11.2): <i>BCR::ABL1</i>^j without <i>IKZF1</i> plus^k and without antecedent chronic myeloid leukemia (CML)
Poor risk	- Hypodiploidy^{l,m} (<44 chromosomes) <i>TP53</i> mutation <i>KMT2A</i> rearranged (t[4;11] or others) <i>IgH</i> rearrangedⁿ <i>HLF</i> rearranged <i>ZNF384</i> rearranged <i>MEF2D</i> rearranged <i>MYC</i> rearranged <i>BCR::ABL1</i>-like (Philadelphia chromosome [Ph]-like) ALL - JAK-STAT (<i>CRLF2r</i>,^o <i>EPORr</i>, <i>JAK1/2/3r</i>, <i>TYK2r</i>, mutations of <i>SH2B3</i>, <i>IL7R</i>, <i>JAK1/2/3</i>) - ABL class (rearrangements of <i>ABL1</i>, <i>ABL2</i>, <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i>, <i>FGFR</i>) - Other (<i>NTRKr</i>, <i>FLT3r</i>, <i>LYNr</i>, <i>PTK2Br</i>) <i>PAX5alt</i> - t(9;22)(q34;q11.2): <i>BCR::ABL1</i>^j with <i>IKZF1</i> plus^k and/or antecedent CML - Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) - Alterations of <i>IKZF1</i>^{k,p,q} - Complex karyotype (5 or more chromosomal abnormalities)

Θεραπεία

Improved overall survival in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL)



ΟΛΛ-απαραίτητες εξετάσεις/διαδικασίες πριν την έναρξη της θεραπείας

- ☐ Ιστορικό και φυσική εξέταση
- ☐ Γενική αίματος, έλεγχος του περιφερικού επιχρίσματος, βιοχημικός έλεγχος (ηπατική και νεφρική βιολογία κτλ)
- ☐ Έλεγχος για ΔΕΠ (PT, INR, aPTT, F, DD)
- ☐ Έλεγχος για σύνδρομο λύσης όγκου (UA, K, Ca, PO₄, αλβουμίνη, LDH)
- ☐ Ορολογικός έλεγχος για HBV, HCV, HIV, CMV
- ☐ Test εγκυμοσύνης και συμβουλευτική συζήτηση για τη γονιμότητα
- ☐ Έλεγχος όρχεων κλινικά ή με U/S
- ☐ CT/MRI εγκεφάλου αν υπάρχουν νευρολογικά συμπτώματα από το ΚΝΣ
- ☐ CTs (θώρακος/ άνω και κάτω κοιλίας) με iv σκιαγραφικό
- ☐ ΟΝΠ και ενδορραχιαία έγχυση φαρμάκων (προσοχή στους ενήλικες)
- ☐ Triplex καρδιάς
- ☐ Τοποθέτηση κεντρικού καθετήρα
- ☐ Έλεγχος για συμβατό δότη (HLA typing του ασθενή και των αδελφών του)

Risk factors in pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia

Factor	Better	Worse
Patient and clinical characteristics		
Age at diagnosis	1 to <10 years	<1 year or ≥10 years
Sex	Female	Male
Race	Caucasian, Asian	African American, Hispanic
Down syndrome	No	Yes
WBC counts at diagnosis	$<50 \times 10^9/L$	$\geq 50 \times 10^9/L$
CNS involvement at diagnosis	CNS 1	CNS 2 and CNS 3, traumatic tap with blasts
Testicular involvement	No	Yes
Immunophenotype	B-ALL	T-ALL
Cytogenetic and genetics		
	High hyperdiploidy (51-65 chromosomes) <i>ETV6-RUNX1</i> : t(12;21)(p13.2;q22.1) <i>NUMT1</i> rearrangement	Hypodiploidy (<44 chromosomes) <i>KMT2A</i> rearrangement: t(v;11q23.3) <i>BCR-ABL1</i> : t(9;22)(q34.1;q11.2) (Ph+) <i>BCR-ABL1</i> -like (Ph-like) <i>TCF3-HLF</i> : t(17;19)(q22;p13) <i>MEF2D</i> rearrangement Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) <i>BCL2</i> or <i>MYC</i> rearrangements
Minimal residual disease		
	Negative Continuously decreasing and becoming negative	Positive Increasing and/or persistently positive while monitored

WBC: white blood cell; CNS: central nervous system; ALL: acute lymphoblastic leukemia; Ph: Philadelphia chromosome.

Children's Oncology Group (COG): criteria for High Risk(HR) and Very High Risk(VHR) pediatric ALL

HR:

- age ≥ 10 years
- WBC $\geq 50,000/\mu\text{L}$
- no adverse cytogenetic features

VHR

- induction failure
- t(9;22)
- extreme hypodiploidy (< 44 chromosomes)
- MLL rearrangement without M1 marrow by day 15 and/or MRD $\geq 0.1\%$ at end of induction

High Risk Factors for adult ALL patients

Risk Factor	Risk Subsets (Notes)
Patient-related	
Age (y)	>40/55/65 (variable, study-related)
Performance status (ECOG score)	>1
Disease-related	
WBC ($\times 10^9/L$)	>30 (B-lineage)/>100 (T-lineage)
Immunophenotype (B-/T-subsets)	Pro-B/early and mature-T
Cytogenetics (karyotype)	Ph ⁺ /t(4;11) ⁺ /other adverse
Genetics	<i>BCR-ABL1</i> ⁺ / <i>MLL</i> ⁺ Ph-like/ <i>IKZF1</i> del/ETP/unmutated <i>NOTCH1</i>
Miscellaneous	Central nervous system involvement
Response Dynamics	
Corticosteroid sensitivity (blast count after pre phase)	Poor prednisone response ($\geq 1 \times 10^9/L$)
Early blast cell response (BM morphology)	Day 8 to 15 blasts $\geq 5\%$
Time to CR (number of courses)	>1 cycle (late CR)
MRD (molecular/LAIP)	MRD ⁺ (postinduction)

Clin Lymphom Myeloma Leukemia. 2017. 17 (Supp): S2-S9

Οι φάσεις της θεραπείας στη παιδιατρική ΟΛΛ

Έφοδος: ο στόχος είναι η επίτευξη της ύφεσης άμεσα (βλάστες $\leq 5\%$ → M1 marrow)

- βινκριστίνη, κορτικοστεροειδή (δεξαμεθαζόνη ή πρεδνιζολόνη)
- ενδεχομένως ανθρακυκλίνες
- διάρκεια 4-6 εβδομάδες

Σταθεροποίηση: εξαφάνιση υπολειμματικής υπο-μικροσκοπικής νόσου

- πολλαπλά σχήματα που επιλέγονται με βάση το επίπεδο κινδύνου του ασθενή
- CTX, ARA-C, 6-MP, L- asparaginase κ.α.
- συχνά εφαρμόζεται ενδιάμεση φάση συντήρησης ή επανέφοδος
- διάρκεια: 6-9 μήνες

Συντήρηση: ελάττωση του κινδύνου υποτροπής μετά το τέλος της θεραπείας

- 6-MP, μεθοτρεξάτη
- Ενδεχομένως ώσεις κορτικοστεροειδών και βινκριστίνης
- διάρκεια: 2-3 έτη

Outcomes for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia

Cooperative Group	Study	Years	Patients	5-y EFS (%)
Berlin-Frankfurt-Münster ⁵²	ALL-BFM-95	1995–2000	2169	79.6 ^a
Children’s Oncology Group ⁵²	Multiple	2000–2005	7153	90.4
Dana Farber Cancer Institute Consortium ⁵²	DFCI 95-01	1996–2001	491	82.0
Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology ⁵²	NOPHO	2002–2007	1023	79.0
St Jude Children’s Research Hospital ⁵²	TOTXV	2000–2007	498	85.6
United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia ⁵²	UKALL 2003	2003–2011	3126	87.2

Abbreviation: EFS, event-free survival.

^a6-Year EFS used in ALL-BFM-95.

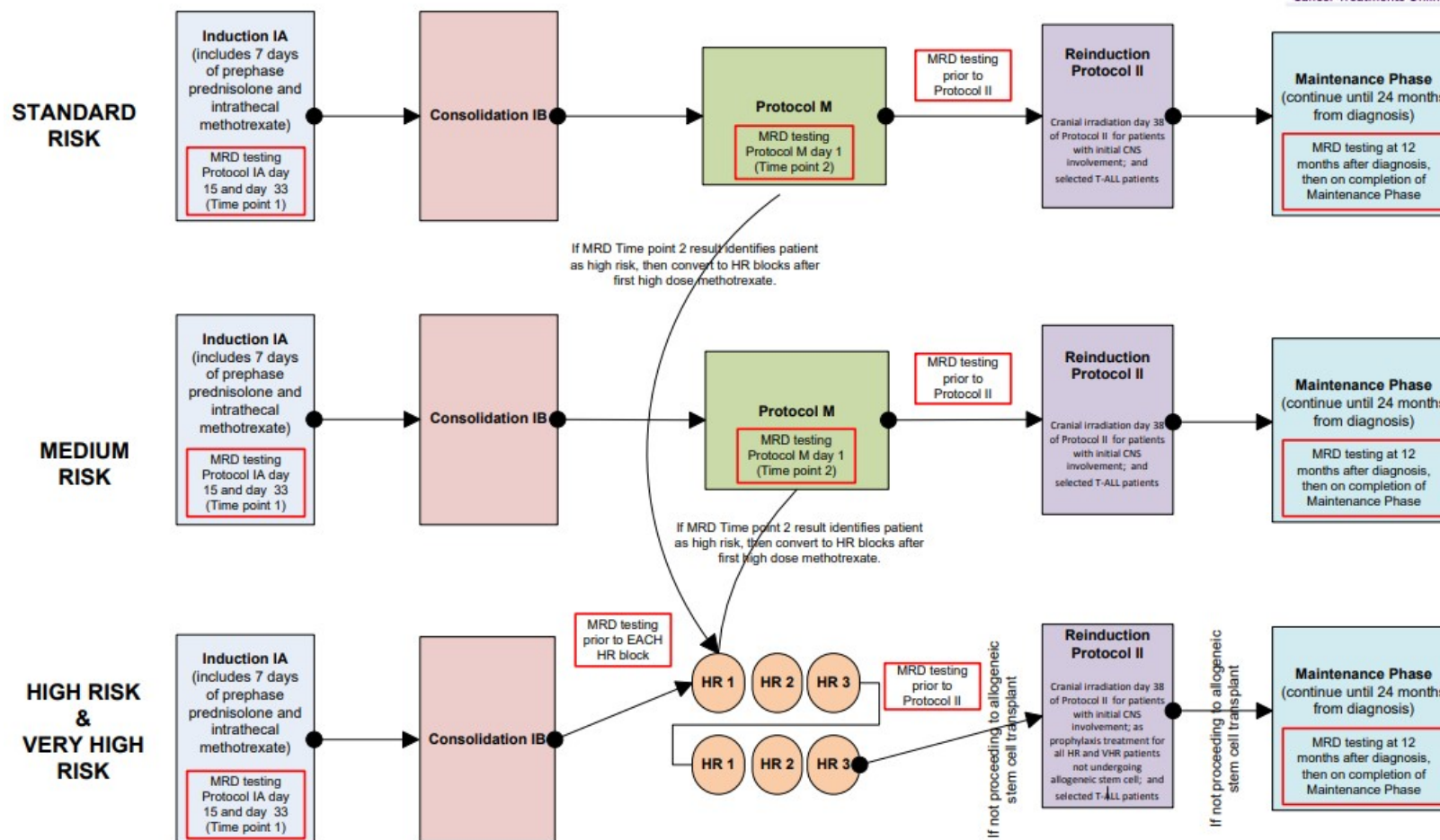
The BFM 2000 protocol

Induction Protocol 1A: (course duration: 35 days); initial 7 days of prephase with prednisolone and intrathecal methotrexate is included here. Patients to receive: All risk groups			
Prednisolone	PO	60 mg/m ²	Day 1 to 28 then taper over 10 days and cease
Methotrexate*	IT	12 mg	Days 1, 12, 33
DAUNOrubicin	IV	30 mg/m ²	Days 8, 15, 22, 29
vinCRISTine	IV	1.5 mg/m ² (cap at 2 mg)	Days 8, 15, 22, 29
L-asparaginase (Colaspase)	IV	5000 IU/m ²	Days 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
*Patients with CNS involvement receive additional therapy on day 18 and 27 i.e. total of 5 intrathecal doses			
NOTE: A bone marrow aspirate is required for MRD testing on day 15 and day 33 (Timepoint 1') of Protocol 1A			
Consolidation Protocol 1B: (course duration: 29 days); ideally day 1 of Protocol 1B commences on day 36 from the start of Protocol 1A). Patients to receive: All risk groups.			
CYCLOPHOSPHamide	IV	1000 mg/m ²	Days 1 and 29
Mesna	IV	400 mg/m ² at 0, 4 and 8 hours post each cyclophosphamide dose	Days 1 and 29
Mercaptopurine	PO	60 mg/m ²	Days 1 to 28
Cytarabine	SC	75 mg/m ²	Days 3 to 6, 10 to 13, 17 to 20 and 24 to 27
Intrathecal methotrexate	IT	12 mg	Days 10 and 24
Protocol M: (course duration: 56 days); ideally day 1 of Protocol M commences on day 79 after the start of Protocol 1A (2 weeks after the last dose of cyclophosphamide in Protocol 1B). Patients to receive: Standard Risk (SR) and Medium Risk (MR) groups.			
Mercaptopurine	PO	25 mg/m ²	Days 1 to 56
Methotrexate	IV	500 mg/m ²	Days 8, 22, 36, 50
Methotrexate	IV	4500 mg/m ²	Days 8, 22, 36, 50
Methotrexate	IT	12 mg	Days 8, 22, 36, 50
Calcium folinate*	IV	15 mg/m ² every 6 hours	Days 9, 23, 37, 51
*Commence 36 hours after start of methotrexate infusion, continue until methotrexate level is less than 0.05 micromol/L			
NOTE: A bone marrow aspirate is required for MRD testing on day 1 of Protocol M (i.e. day 79 from the start of Protocol 1A) ("Timepoint 2"). If result identifies patient as high risk, then convert to HR blocks after first high dose methotrexate.			
Reinduction Protocol II: (course duration: 50 days); ideally day 1 of Protocol II commences 2 weeks after the end of Protocol M for SR and MR patients i.e. on day 70 after the start of Protocol M.			
For HR patients (and VHR not proceeding to transplantation) Protocol II begins 3 weeks after the end of the 6 th HR block (i.e. Protocol II begins on day 57 after the start of HR block 6). Patients to receive: All risk groups.			
Dexamethasone	PO	10 mg/m ²	Days 1 to 21 then taper and cease
DOXOrubicin	IV	30 mg/m ²	Days 8, 15, 22, 29
vinCRISTine	IV	1.5 mg/m ² (cap at 2 mg)	Days 8, 15, 22, 29
L-asparaginase (Colaspase)	IV	10,000 IU/m ²	Days 8, 11, 15, 18
Thioguanine	PO	60 mg/m ²	Days 36 to 49
CYCLOPHOSPHamide	IV	1000 mg/m ²	Day 36
Mesna	IV	400 mg/m ² at 0, 4 and 8 hours post each cyclophosphamide dose	Day 36
Cytarabine	SC	75 mg/m ²	Days 38 to 41 and 45 to 48
Methotrexate*	IT	12 mg	Days 38 and 45
*Patients with CNS involvement receive additional intrathecal therapy on day 1 and 18 i.e. total of 4 intrathecal doses			
NOTE: Cranial irradiation should be considered for patients with initial CNS involvement; as prophylaxis treatment for all HR and VHR patients not undergoing allogeneic stem cell transplant; and in T-ALL patients (other than low risk patients) especially those with initial WCC > 100 x 10 ⁹ /L. Cranial irradiation is usually administered on day 38 of Protocol II depending on patient's clinical condition.			
NOTE: A bone marrow aspirate is required for MRD testing prior to Protocol II.			

High Risk Blocks 1 to 3 are administered to High Risk (HR) and Very High Risk (VHR) groups only. Commence High Risk Block 1 after completion of Consolidation Protocol 1B.			
Patients receive the sequence of HR1, HR2, HR3, HR1, HR2, HR3, except in patients who proceed to allogeneic stem cell transplantation after the first HR2 or HR3. Patients who are not transplanted complete all of the High Risk Blocks and then commence Reinduction Protocol II followed by cranial irradiation.			
High Risk Block I: (course duration 11 days) Patients to receive: High Risk (HR) and Very High Risk (VHR) groups.			
NOTE: A bone marrow aspirate is required for MRD testing prior to each High Risk block.			
Dexamethasone	PO	20 mg/m ²	Day 1 to 5
vinCRISTine	IV	1.5 mg/m ² (cap at 2 mg)	Days 1 and 6
Methotrexate	IV	500 mg/m ²	Day 1
Methotrexate	IV	4500 mg/m ²	Day 1
Methotrexate	IT	12 mg	Day 1
Cytarabine	IT	30 mg	Day 1
Hydrocortisone	IT	50 mg	Day 1
Calcium folinate*	IV	15 mg/m ² every 6 hours	Day 2
CYCLOPHOSPHamide	IV	200 mg/m ² every 12 hours (total 5 doses)	Day 2 to 4
Mesna	IV	70 mg/m ² at 0, 4 and 8 hours post each cyclophosphamide dose	Day 2 to 4
Cytarabine	IV	2000 mg/m ² TWICE daily	Day 5
L-asparaginase (Colaspase)	IV	25000 IU/m ²	Days 6 and 11
Filgrastim	SC	5 microgram/kg	Day 7 until neutrophil recovery
*Commence 36 hours after start of methotrexate infusion, continue until methotrexate level is less than 0.05 micromol/L			
High Risk Block 2: (course duration 11 days). Patients to receive: High Risk (HR) and Very High Risk (VHR) groups			
Dexamethasone	PO	20 mg/m ²	Days 1 to 5
vinCRISTine	IV	1.5 mg/m ² (cap at 2 mg)	Days 1 and 6
Methotrexate	IV	500 mg/m ²	Day 1
Methotrexate	IV	4500 mg/m ²	Day 1
Methotrexate**	IT	12 mg	Day 1
Cytarabine	IT	30 mg	Day 1
Hydrocortisone	IT	50 mg	Day 1
Calcium folinate***	IV	15 mg/m ² every 6 hours	Day 2
IFOSFamide	IV	800 mg/m ² every 12 hours (total 5 doses)	Days 2 to 4
Mesna	IV	300 mg/m ² at 0, 4 and 8 hours post each ifosfamide dose	Days 2 to 4
DAUNOrubicin	IV	30 mg/m ²	Day 5
L-asparaginase (Colaspase)	IV	25000 IU/m ²	Days 6 and 11
Filgrastim	SC	5 microgram/kg	Day 7 until neutrophil recovery
*Not TGA registered in Australia; available via Special Access Scheme (SAS)			
**Patients with CNS involvement receive an additional therapy on day 5 i.e. total of 2 intrathecal doses			
***Commence 36 hours after start of methotrexate infusion, continue until methotrexate level is less than 0.05 micromol/L			
High Risk Block 3: (course duration 11 days). Patients to receive: High Risk (HR) and Very High Risk (VHR) groups			
Dexamethasone	PO	20 mg/m ²	Days 1 to 5
Cytarabine	IV	2000 mg/m ² TWICE daily	Days 1 and 2
Etoposide	IV	100 mg/m ² every 12 hours (total 5 doses)	Days 3 to 5
Methotrexate	IT	12 mg	Day 5
Cytarabine	IT	30 mg	Day 5
Hydrocortisone	IT	50 mg	Day 5
L-asparaginase (Colaspase)	IV	25000 IU/m ²	Days 6 and 11
Filgrastim	SC	5 microgram/kg	Day 7 until neutrophil recovery
Maintenance Phase: (course duration: 24 months calculated from the start of Protocol 1); commence two weeks after the end of Protocol II depending on bone marrow recovery. Patients to receive: All risk groups (not transplanted).			
Mercaptopurine	PO	50 mg/m ² titrated according to WCC	ONCE Daily
Methotrexate	PO	20 mg/m ² titrated according to WCC	ONCE WEEKLY
NOTE: A bone marrow aspirate is required for MRD testing 12 months after diagnosis, then again at the completion of Maintenance Phase.			

1. Conter, V., C. R. Bartram, M. G. Valsecchi, et al. 2010. "Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study." Blood 115(16):3206-3214.

BFM 2000¹ Protocol Flow diagram



1. Conter, V., C. R. Bartram, M. G. Valsecchi, et al. 2010. "Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study." *Blood* 115(16):3206-3214.

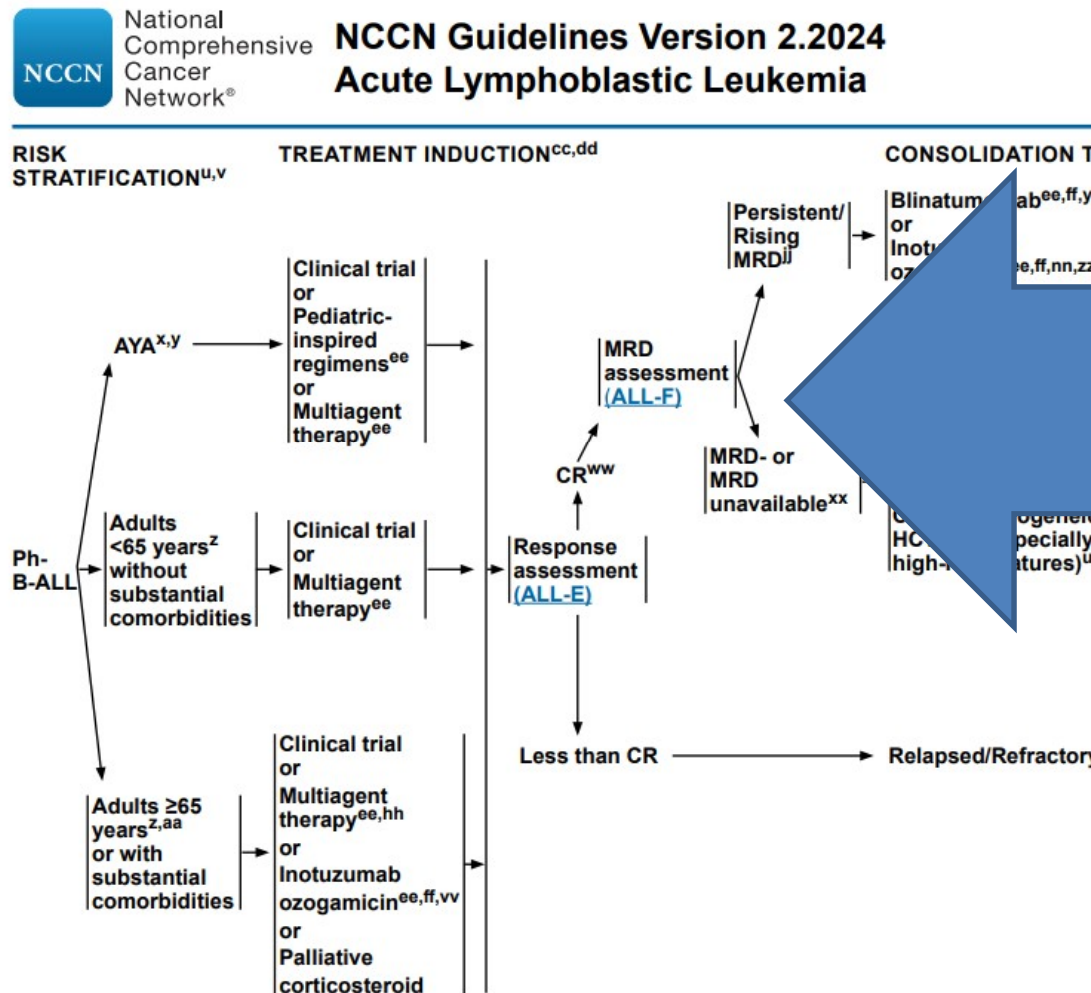
Adult Acute Lymphocytic Leukemia Treatment Regimens

Regimen	Induction	Consolidation	Maintenance	CR Rate, %	5-Year DFS Rate, %
LALA-94; Thomas & Fiere 2008 ⁵¹	P, V, C, D, or Ida	Ara-C, MTZ, or C, Ara-C, 6-MP based on risk	HSCT or MTX/6-MP or additional chemotherapy based on risk	84	30
Hyper-CVAD; Kantarjian 2004 ⁴⁰	Hyper C, V, A, and D alternating with MD MTX and Ara-C × 8 cycles	See induction	Allo HSCT or 6-MP, V, MTX, P	92	38
UCSF 8707; Linker 2002 ⁵²	P, V, D, and L-Asp	V, P, D, A, Ara-C, VM-26, MTX	6-MP, MTX	93	52
GMALL 05/93; Gokbuget & Hoelzer 2009 ⁴⁹	Induction 1: P, V, D, MTX, L-Asp; Induction 2: C, Ara-C, 6-MP	HD Ara-C, MTZ, HD MTX, L-Asp, 6-MP	6-MP, MTX	83	35-40
CALGB 8811; Larson 1995 ⁴⁸	P, V, C, D, L-Asp	C, subq Ara-C, 6-MP, V, L-Asp	6-MP, MTX	85	39 (Ages 30-59 y); 69% (aged <30 y) ^a

CR indicates complete remission; DFS, disease-free survival; LALA, adult acute lymphoblastic leukemia; P, prednisone; V, vincristine; C, cyclophosphamide; D, daunorubicin; Ida, idarubicin; Ara-C, cytarabine; MTZ, mitoxantrone; 6-MP, 6-mercaptopurine; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; Hyper-CVAD, hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone; MD, moderate dose; Allo, allogeneic; UCSF, University of California-San Francisco; L-Asp, asparaginase; VM-26, teniposide; GMALL, German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; HD, high-dose; CALGB, Cancer and Leukemia Group B; subq, subcutaneous.

^aOverall survival at 3 years.

Πότε κάνουμε αλλογενή μεταμόσχευση? Ο ρόλος της υπολειμματικής νόσου (MRD)



MRD: Minimal Residual Disease methodologies:

❑ flow cytometry assays

specifically designed to detect abnormal MRD immunophenotypes at low frequency

❑ real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR) assays (eg, clonally rearranged immunoglobulin [Ig], T-cell receptor [TCR] genes

❑ reverse transcriptase quantitative PCR (RT-qPCR) assays (eg, BCR/ABL1)

❑ NGS-based assays to detect fusion genes or clonal rearrangements in Ig and TCR loci (does not require patient-specific primers)

[Footnotes on ALL-6A](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Σε ποιους ασθενείς κάνουμε allo-BMT ανεξάρτητα από την επίτευξη αρνητικής MRD



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2024 Acute Lymphoblastic Leukemia

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

CLINICAL RISK STRATIFICATION

HIGH-RISK FEATURES ^g		
	B-ALL	T-ALL
Age	>35 years	>35 years
White blood cell (WBC) count	>30 x 10 ⁹ /L	>100 x 10 ⁹ /L
Phenotype	N/A	ETP-ALL
Cytogenetics/Molecular risk group	See Cytogenetic and Molecular Prognostic Risk Stratification for B-ALL (ALL-3)	RAS/PTEN mutation and/or NOTCH1/FBXW7 wild type

CYTOGENETIC AND MOLECULAR PROGNOSTIC RISK STRATIFICATION FOR B-ALL^h

RISK GROUPS	CYTOGENETIC AND MOLECULAR ALTERATIONS
Standard risk	- Hyperdiploidy (51–65 chromosomes) - Cases with trisomy of chromosomes 4, 10, and 17 appear to have the most favorable outcome - t(12;21)(p13;q22): <i>ETV6::RUNX1</i>^l - t(1;19)(q23;p13.3): <i>TCF3::PBX1</i> <i>DUX4</i> rearranged <i>PAX5</i> P80R - t(9;22)(q34;q11.2): <i>BCR::ABL1</i>^j without <i>IKZF1</i> plus^k and without antecedent chronic myeloid leukemia (CML)
Poor risk	- Hypodiploidy^{l,m} (<44 chromosomes) <i>TP53</i> mutation <i>KMT2A</i> rearranged (t[4;11] or others) <i>IgH</i> rearrangedⁿ <i>HLF</i> rearranged <i>ZNF384</i> rearranged <i>MEF2D</i> rearranged <i>MYC</i> rearranged <i>BCR::ABL1</i>-like (Philadelphia chromosome [Ph]-like) ALL - JAK-STAT (<i>CRLF2</i>^o, <i>EPOR</i>^r, <i>JAK1/2/3</i>^r, <i>TYK2</i>^r, mutations of <i>SH2B3</i>, <i>IL7R</i>, <i>JAK1/2/3</i>) - ABL class (rearrangements of <i>ABL1</i>, <i>ABL2</i>, <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i>, <i>FGFR</i>) - Other (<i>NTRK</i>^r, <i>FLT3</i>^r, <i>LYN</i>^r, <i>PTK2Br</i>) <i>PAX5alt</i> - t(9;22)(q34;q11.2): <i>BCR::ABL1</i>^j with <i>IKZF1</i> plus^k and/or antecedent CML - Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) - Alterations of <i>IKZF1</i>^{k,p,q} - Complex karyotype (5 or more chromosomal abnormalities)

Η Ph+ ΟΛΛ

είναι η πιο συχνή ΟΛΛ των ενηλίκων (30% των περιπτώσεων) και η συχνότητά της αυξάνεται με την ηλικία.

Το συχνότερα ανευρισκόμενο μετάγραφο είναι το p190

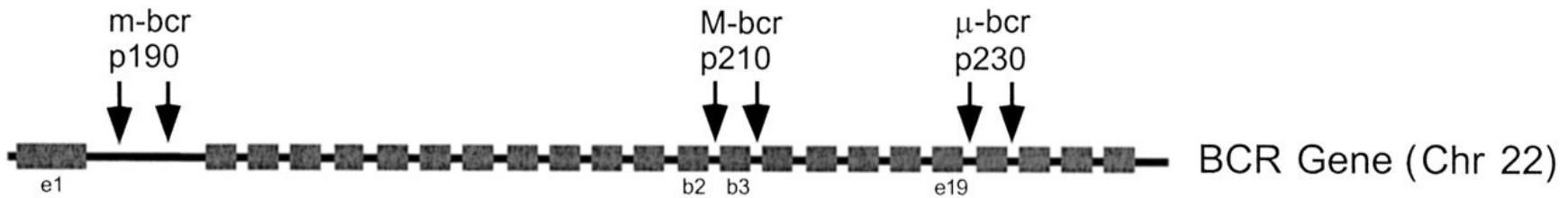
Στην Ph+ ΟΛΛ η θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει οπωσδήποτε κάποιον αναστολέα τυροσινικής κινάσης-TKI- (imatinib, dasatinib και Ponatinib έχουν έγκριση στην Ευρώπη) μαζί με τη ΧΜΘ.

Η επιλογή της ΧΜΘ και του TKI εξαρτάται από την ηλικία του ασθενή και τις συννοσηρότητες. Π.χ. Κορτικοειδή και imatinib είναι πολύ αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς > 75 ετών με ΟΛΛ και συνοδά προβλήματα.

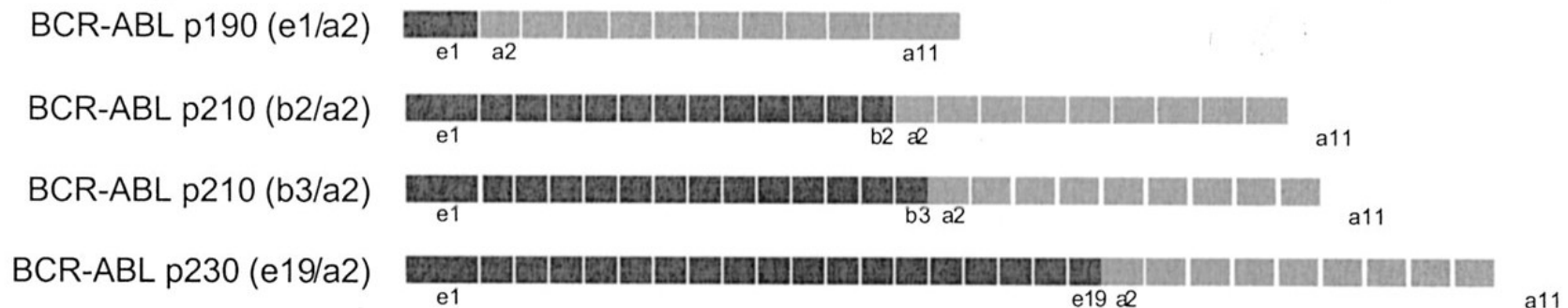
Μοναδική επιλογή TKI στη μετάλλαξη T315I είναι το Ponatinib

Οι ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ που κρίνονται κατάλληλοι βάσει διεθνών κριτηρίων (π.χ. HCl) για αλλογενή μεταμόσχευση θα πρέπει να προχωρούν σε αυτή μετά την επίτευξη πρώτης πλήρους ύφεσης.

Schematic representation of BCR, ABL, and BCR-ABL genes and the proteins they encode.



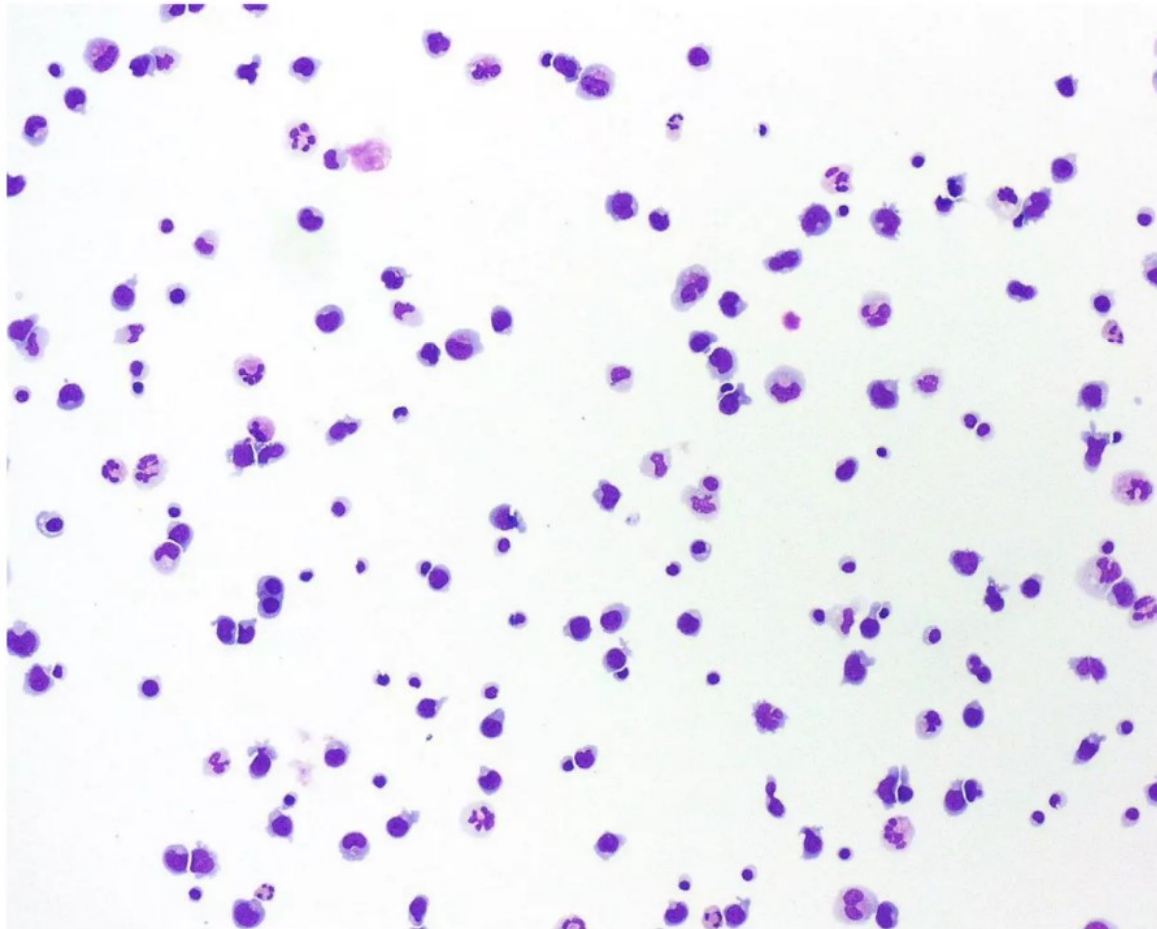
Translocated,
Transcribed,
Spliced mRNA



Η συμμετοχή του ΚΝΣ είναι συχνό φαινόμενο στην ΟΛΛ:

- ☐ <10% στη διάγνωση
- ☐ 35-75% ως υποτροπή στον 1 χρόνο αν δεν ενσωματωθεί η προφύλαξη του ΚΝΣ στη θεραπεία
- ☐ ΟΝΠ πρέπει να πραγματοποιείται πάντα στη διάγνωση των παιδιατρικών ΟΛΛ, αλλά στους ενήλικες ο χρόνος της πρώτης ΟΛΛ μπορεί να διαφοροποιηθεί.
- ☐ Συμπτώματα: πονοκέφαλος, μηνιγγισμός, πυρετός ή πάρεση κρανιακών συζυγιών
- ☐ Προφυλακτική θεραπεία : τακτικές ΟΝΠ και ενδορραχιαίες εγχύσεις MTX, ARA-C, Dexa
- ☐ Θεραπεία επί επιβεβαιωμένης συμμετοχής ΚΝΣ: ολοκρανική ΑΚΘ (24 Gy) και ενδορραχιαία χορήγηση MTX

CNS Leukemia (csf showing blasts)

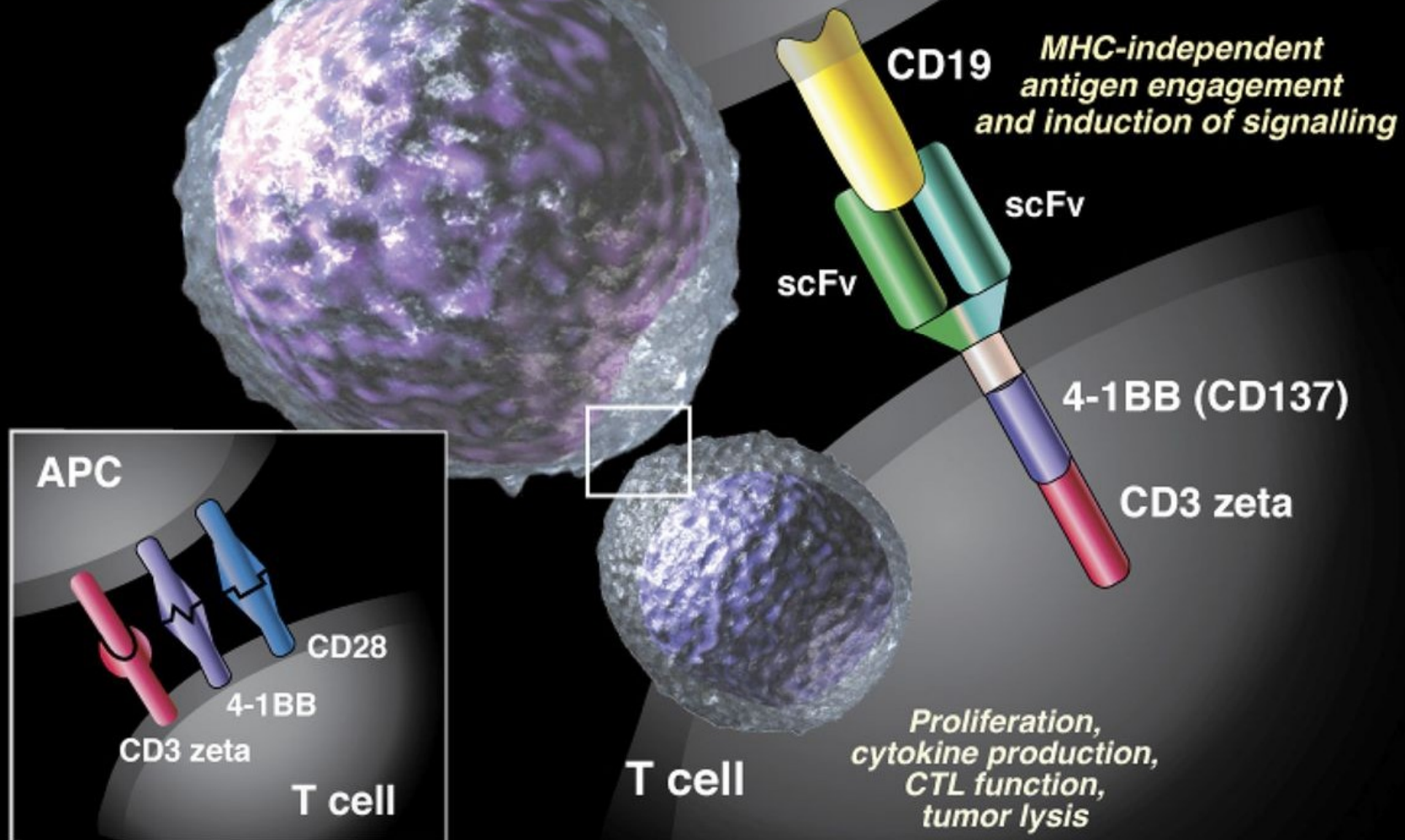


Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην ΟΛΛ

1. **Antibody-drug-conjugates:** Inotuzumab-Ozogamycin (anti-CD22)
2. **BiTEs:** bispecific T cell engagers-Blinatumumab (anti-CD19 and anti CD3)
3. **CAR T-cell therapy:** tisagenlecleucel (παιδιά, νεαροί ενήλικες), Brexucaptogene autoleucel (ενήλικες): στην υποτροπιάζουσα ΟΛΛ

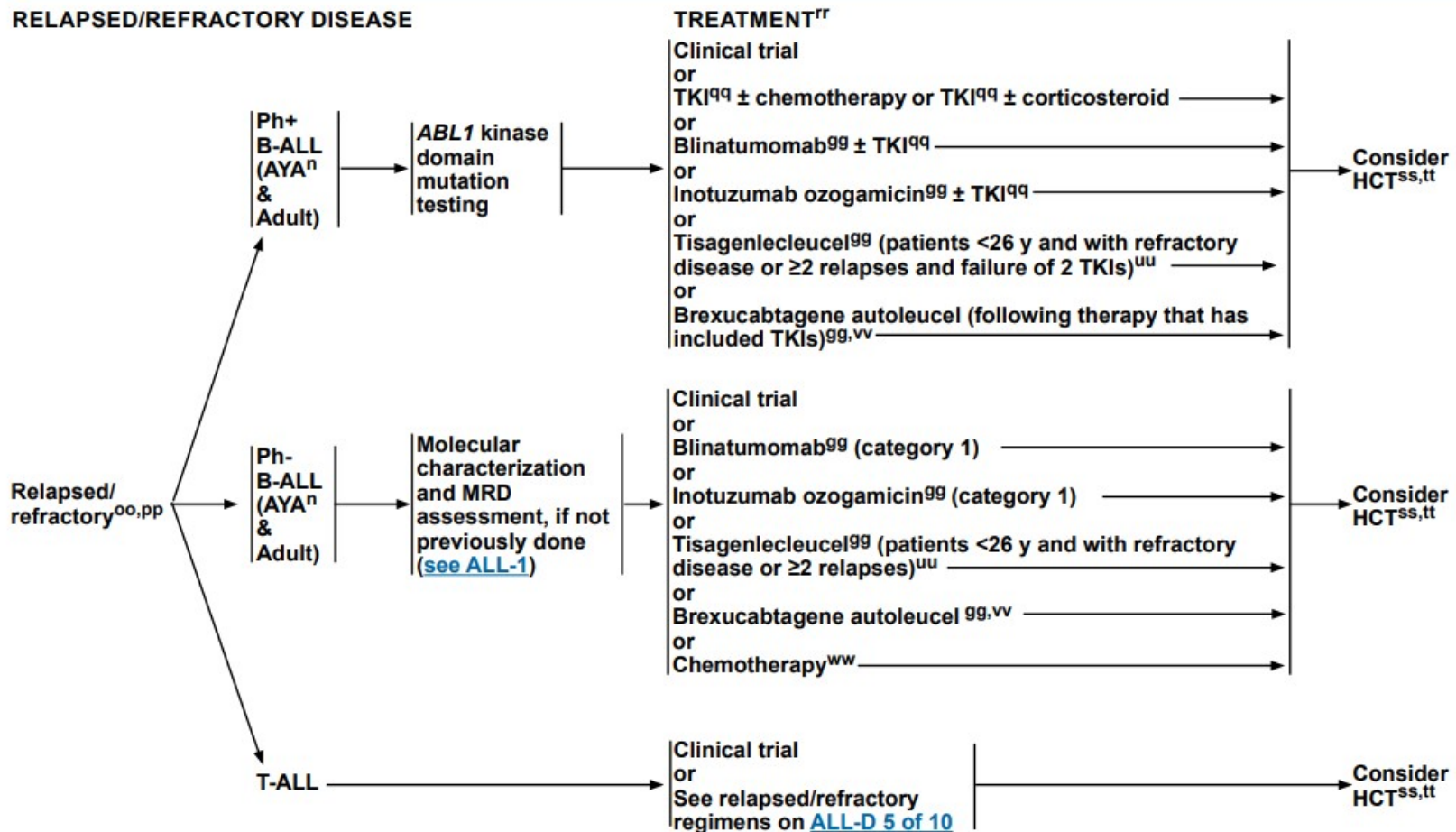
CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR)

CD19⁺ tumor



Θεραπεία ανθεκτικής-υποτροπιάζουσας νόσου

RELAPSED/REFRACTORY DISEASE



Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

- Επίπτωση: 4/100 000 πληθυσμού ανά έτος και 10/100 000 πληθυσμού ανά έτος, για την ηλικιακή ομάδα >60 ετών
- Διάμεση ηλικία διάγνωσης: 60 έτη

Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Κλινικά Χαρακτηριστικά

- Αιφνίδια έναρξη της νόσου και πολύ ταχεία εξέλιξη
- Αν δεν θεραπευθεί→ θάνατος σε λίγους μήνες
- Οι περισσότερες από τις πιο συχνές συστηματικές εκδηλώσεις όπως η κόπωση, η αδυναμία, ο πυρετός και η απώλεια βάρους είναι μη ειδικές.

Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Κλινικά Χαρακτηριστικά

1

Διήθηση του μυελού των οστών από λευχαιμικά κύτταρα

2

Καταστολή των φυσιολογικών αιμοποιητικών κυττάρων:

- Ουδετεροπενία
- Αναιμία
- Θρομβοπενία

3

Αποτελέσματα των κυτταροπενιών

- Δερματικές λοιμώξεις, λοιμώξεις βλεννογόνων, ούλων, γαστρεντερικού και αναπνευστικού συστήματος
- Κόπωση, δύσπνοια
- Αιμορραγικές εκδηλώσεις

Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Συχνότητα διήθησης των διαφόρων οργάνων

Όργανο	% στην αρχική διάγνωση	% σε αυτοψία οργάνου
Λεμφαδενοπάθεια	10	50
Ηπατομεγαλία	40	90
Σπληνομεγαλία	35	90
Οστά και αρθρώσεις	2	5
Πνεύμονας	5	50
Καρδιά	2	35
Δέρμα	1	27
ΓΕΣ	-	10

Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Κλινικά Χαρακτηριστικά

- Η συχνότητα των διαφόρων κλινικών εκδηλώσεων στη διάγνωση διαφοροποιείται ανάλογα με το είδος της ΟΜΛ.

Υπερτροφία ούλων: ΟΜΛ-M4 και M5

Νευρολογικά συμπτώματα: κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος, διαταραχές όρασης, διαταραχές από τις εγκεφαλικές συζυγίες: ΟΜΛ-M4 και M5

ΔΕΠ: AML-M3

Υπερπλασία ούλων σε ασθενή με M4



Διήθηση δέρματος από ΟΜΛ (Leukemia Cutis)



Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία-διάγνωση

- Η διάγνωση της ΟΜΛ βασίζεται πρωτίστως σε μορφολογικά κριτήρια:
 - παρουσία **>30%** μυελοβλαστών κατά FAB-
ή **>20%** κατά WHO
 - στο σύνολο των εμπύρηνων κυττάρων του μυελού
- Ο ανοσοφαινότυπος και η κυτταρογενετική και μοριακή μελέτη δίδουν πληροφορίες για μία πιο λεπτομερή διάγνωση.

Tests and procedures at diagnosis for a patient with AML

Tests and procedures		
Tests to establish the diagnosis Complete blood count and differential count* Bone marrow aspirate† Bone marrow trephine biopsy‡ Immunophenotyping by flow cytometry (see Table 5)		Additional tests and procedures Complete physical examination ^c Performance status (ECOG/WHO score) Geriatric assessment ^d (optional) Biochemistry, coagulation tests ^e Hepatitis A, B, C; HIV-1 testing; CMV, EBV, HSV, VZV Serum pregnancy test ^f Eligibility assessment for allogeneic HCT (incl. HLA-typing) ^g Chest x-ray, 12-lead electrocardiogram, echocardiography or MUGA (on indication) Computed tomography of the chest (on indication) ^h Lumbar puncture (on indication) ⁱ Information on oocyte and sperm cryopreservation ^j Biobanking ^k
Genetic analyses Cytogenetics§ Screening for gene mutations required for establishing the diagnosis and to identify actionable therapeutic targets# • FLT3,¶ IDH1, IDH2 • NPM1 • CEBPA,# DDX41, TP53; ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2 Screening for gene rearrangements** • PML::RARA, CBFB::MYH11, RUNX1::RUNX1T1, KMT2A rearrangements, BCR::ABL1, other fusion genes (if available)	Results preferably available within • 5-7 d 	

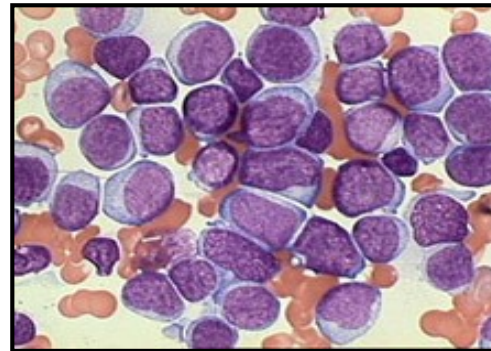
Κριτήρια διάγνωσης της ΟΜΛ βάσει της μορφολογικής ταξινόμησης French-American-British (FAB)

- Οκτώ μορφολογικοί υπότυποι (M0-M7) διακρίνονται στην FAB ταξινόμηση, ανάλογα με τα μορφολογικά και ιστοχημικά χαρακτηριστικά των βλαστών.

Μορφολογική Εκτίμηση

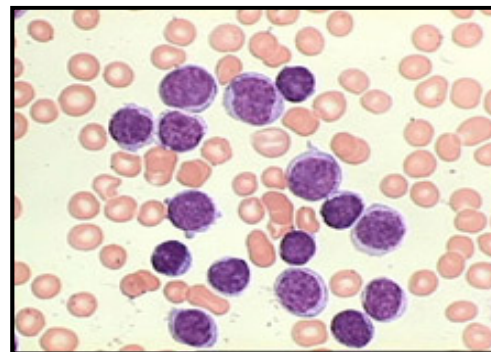
Συλλογή
δείγματος
(ΠΑ και
μυελόγραμμα;*
και τα δύο
απαιτούνται)

(≥ 200 λευκά στο περιφερικό
επίχρισμα
 ≥ 500 από εμπύρηντα ερυθρά
από το μυελόγραμμα)

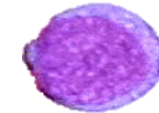


Μυελόγραμμα (1:1000)
(Wright–Giemsa χρώση)

+



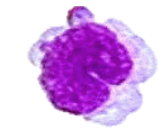
Περιφερικό Επίχρισμα (1:1000)
(Wright–Giemsa χρώση)



μυελοβλάστης



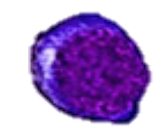
μονοβλάστης



προμονοκύτταρο



μεγακαρυοβλάστης



προερυθροβλάστης

Δεν
προσμετρούνται
στους βλάστες

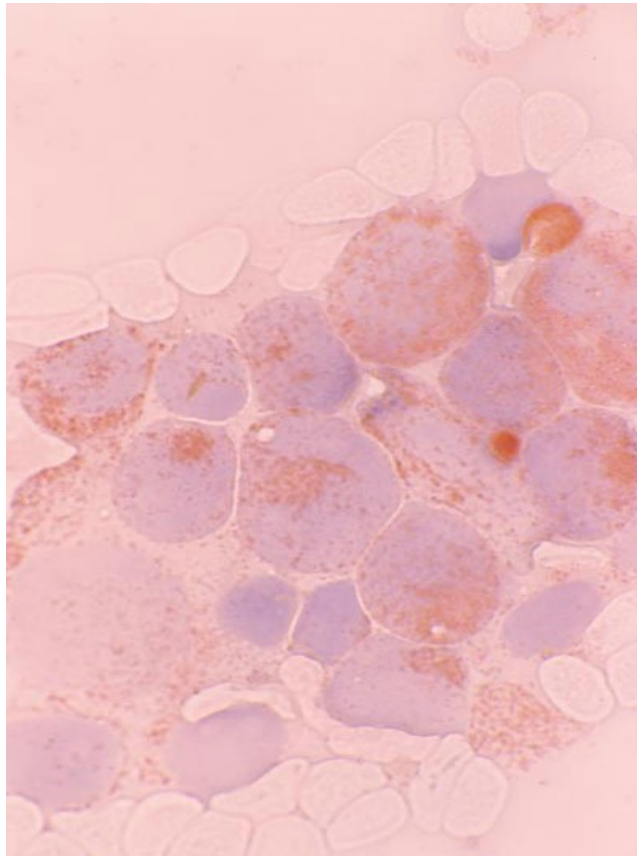
Ταξινόμηση της ΟΜΛ κατά FAB

FAB κατηγορία	Ορισμός
M0 (χωρίς διαφοροποίηση)	>30% βλάστες στα TNC, MPO,SBB, PAS,μη ειδικές εστεράσες : αρνητικές, απουσία λεμφικών δεικτών στον ΑΦ
M1(χωρίς ωρίμανση)	>90% βλάστες (MPO και SBB θετικοί) στα TNC
M2 (με ωρίμανση)	30-90% βλάστες στα TNC >10% κύτταρα της μυελικής σειράς <20% μονοκύτταρα
M3 (προμυελοκυτταρική)	Η πλειονότητα των βλαστών είναι προμυελοκύτταρα (MPO και SBB έντονα θετικές)
M4 (μυελομονοκυτταρική)	>20% ώριμα κύτταρα της μυελικής σειράς, >20% αλλά <80% μονοκυτταρικό στοιχείο
M5 (μονοβλαστική/ Μονοκυτταρική)	>80% μονοκυτταρικό στοιχείο M5α: >χωρίς μονοκυτταρική διαφοροποίηση (>80% μονοβλάστες) M5β: παρουσία μονοκυτταρικής διαφοροποίησης (<80% μονοβλάστες)
M6 (ερυθρολευχαιμία)	>50% ερυθροβλάστες στα TNC >30% οι βλάστες στον μη ερυθροκυτταρικό πληθυσμό
M7 (μεγακαρυοβλαστική)	>30% μεγακαρυοβλάστες

Οι Ανοσοϊστοχημικές χρώσεις (IHC)

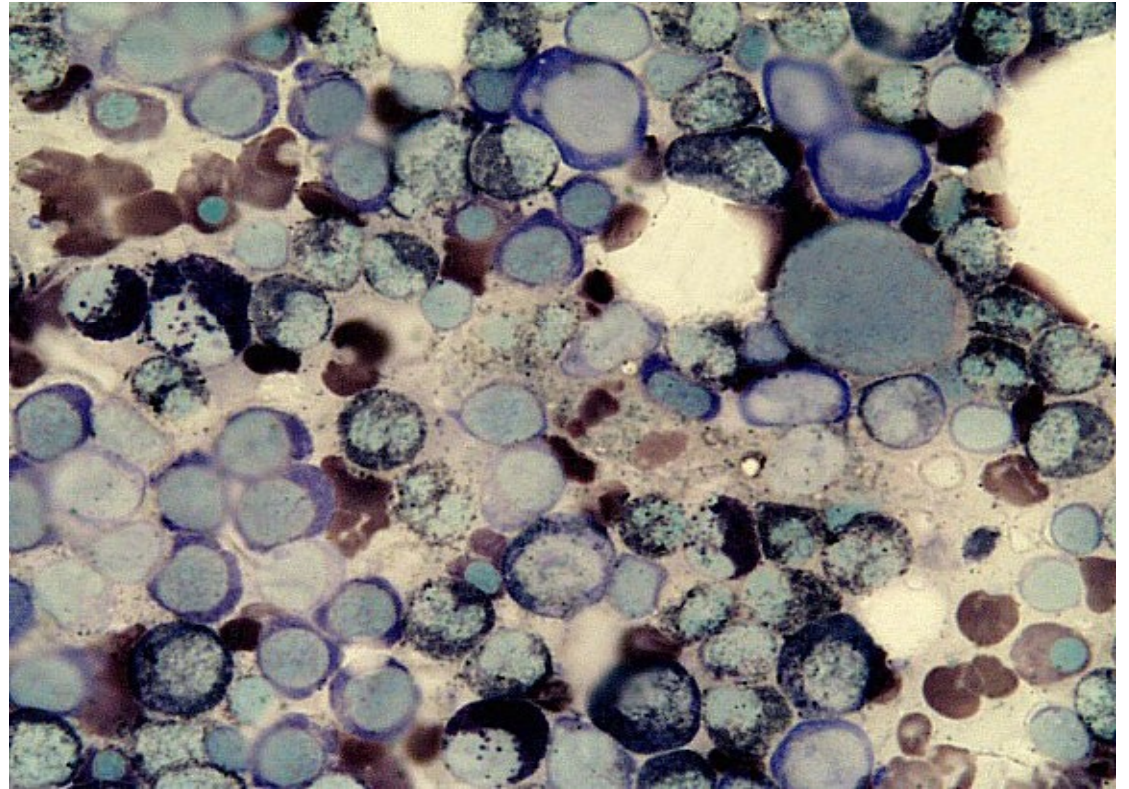
- **Αποδεικνύουν ότι τα κύτταρα είναι βλάστες με τη χρώση συγκεκριμένων αντιγονικών δεικτών.**
- **Το είδος της χρώσης ενδεχομένως να μπορεί να βοηθήσει στην διαφορική διάγνωση της κυτταρικής καταγωγής των βλαστών.**
- **Είναι λιγότερο αποτελεσματική από την κυτταρομετρία ροής, αλλά πολύ χρήσιμη όταν δεν είναι αυτή διαθέσιμη.**

Χρώση Μυελοϋπεροξυδάσης (MPO)

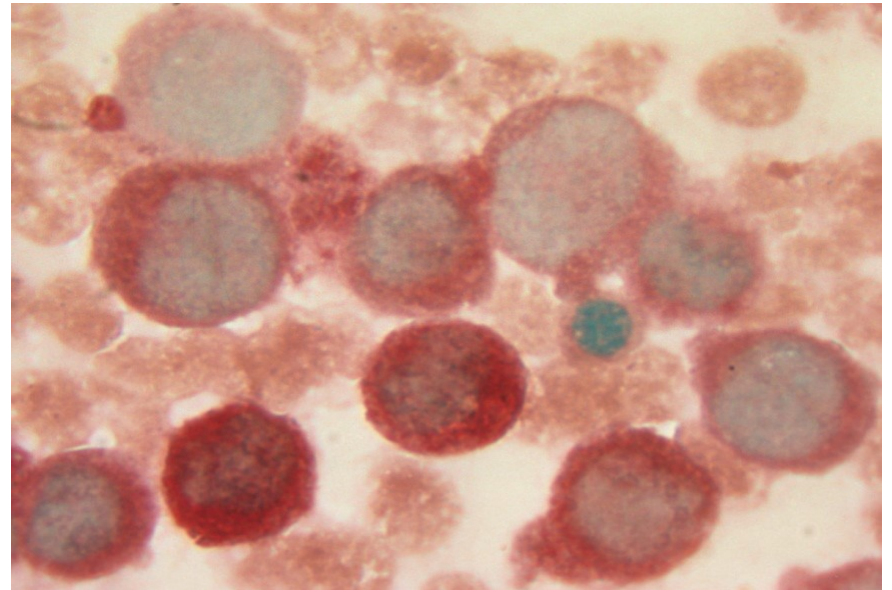
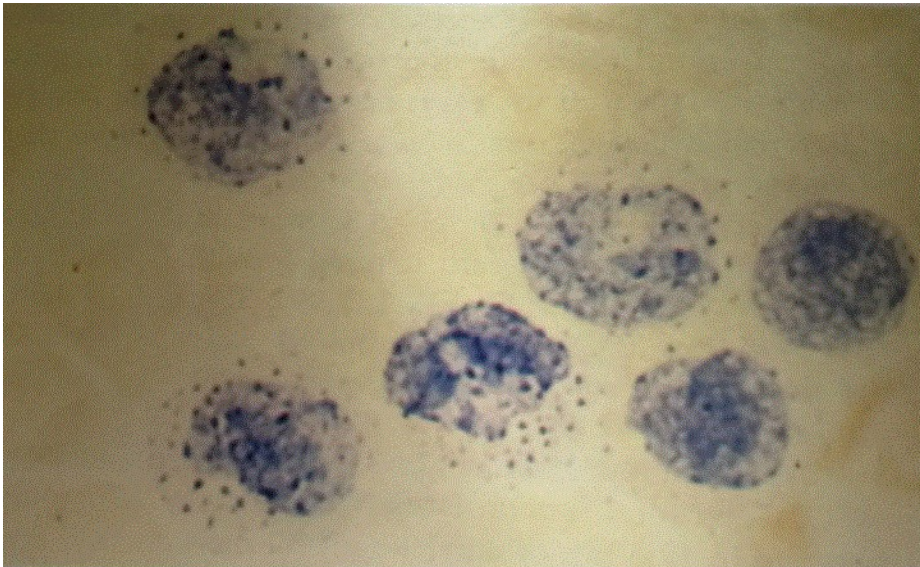


Sudan Black B (SBB)

- Θετική sudan black B (SBB) χρώση σε ασθενή με ΟΜΛ,
- Μαύρη χρώση κυτταροπλασματικών κοκκίων στους μυελοβλάστες

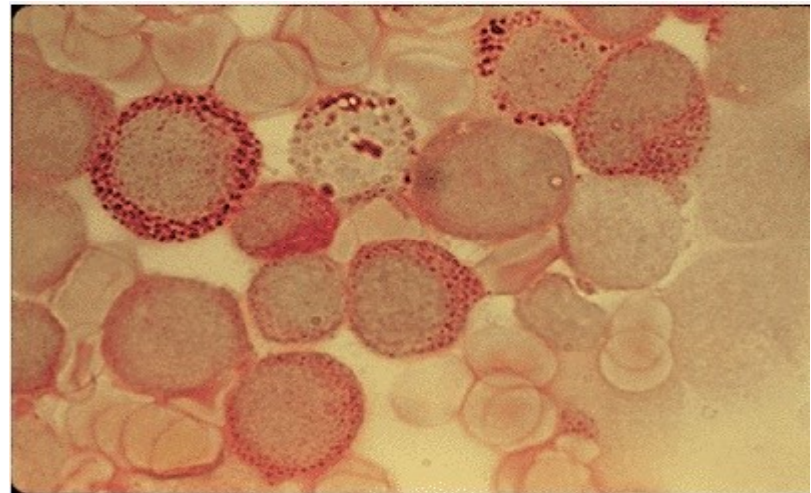
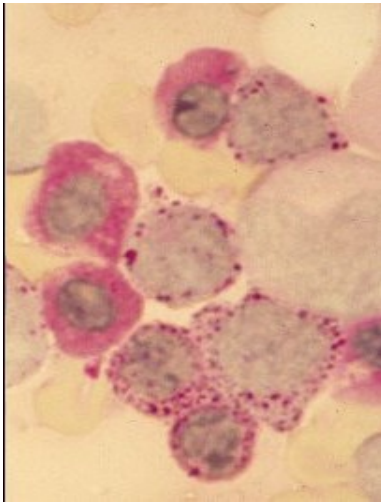


Μη Ειδική Εστεράση (NSE)



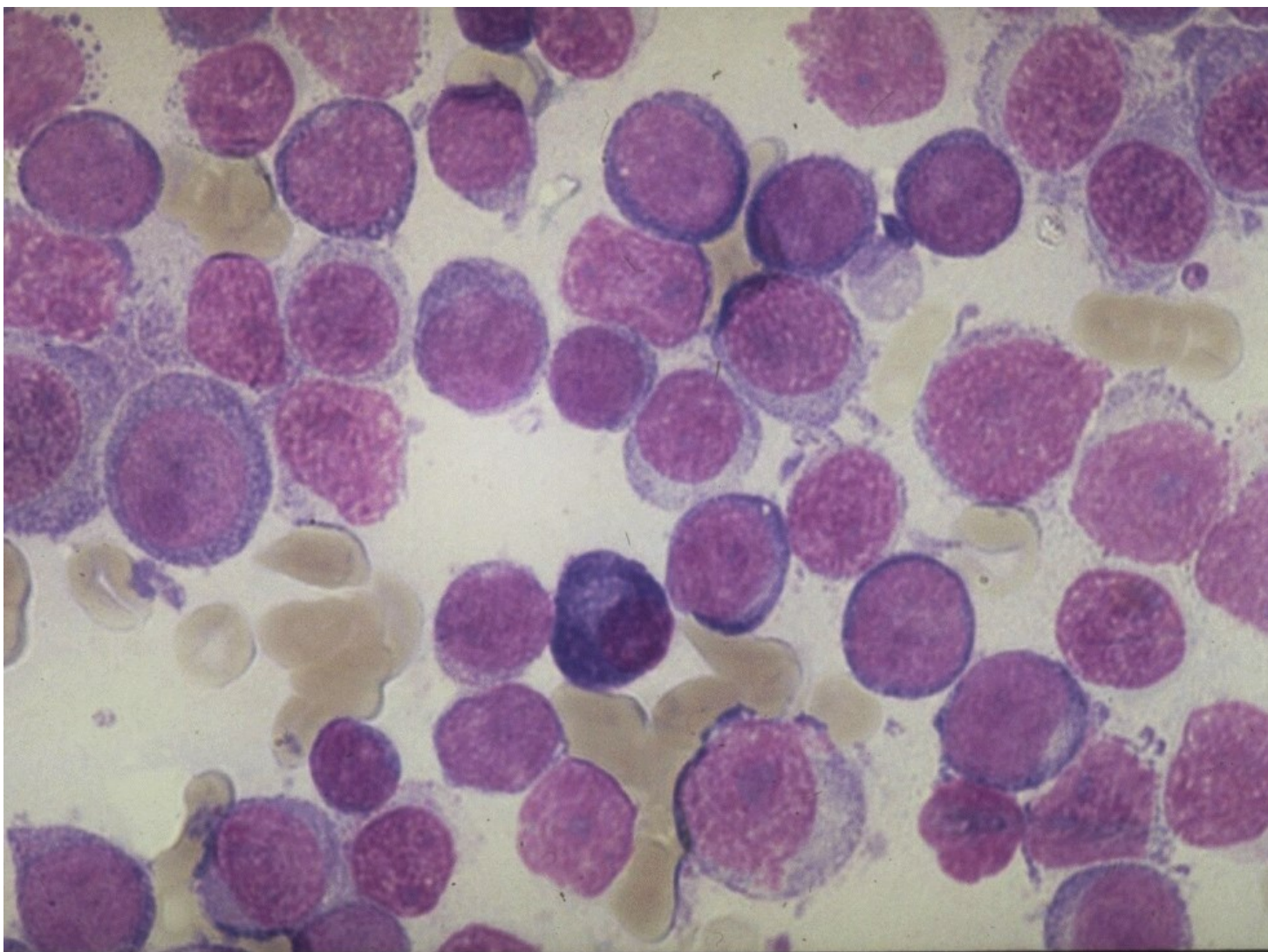
NSE (α-naphthyl acetate) θετικότητα σε μία M5b.
Παρατηρούμε τη στικτή θετικότητα στους μονοβλάστες και τα άωρα
μονοκύτταρα

Αντίδραση Periodic Acid – Schiff [PAS]

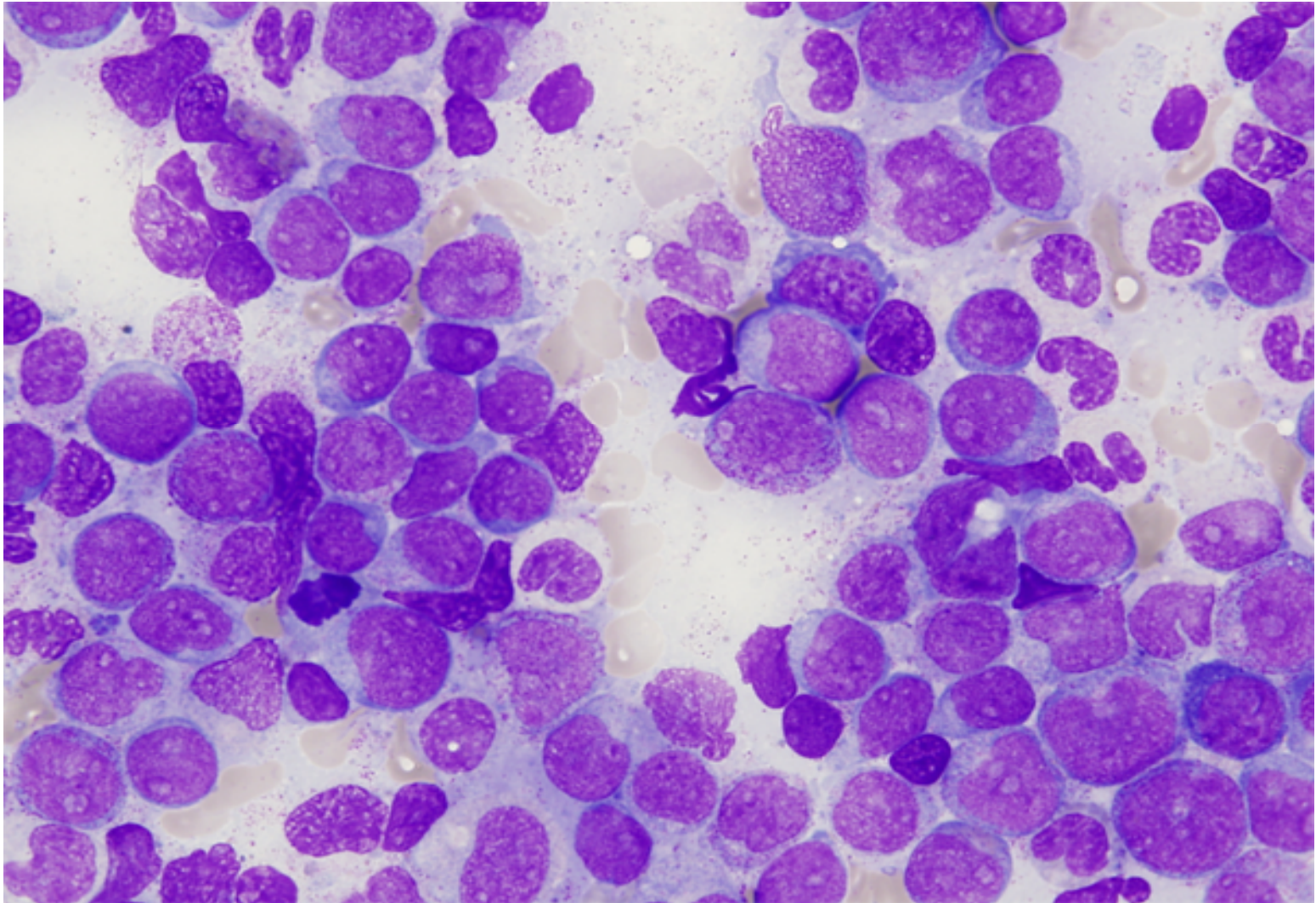


**Κοκκιώδης PAS θετικότητα σε προερυthroβλάστες
και ομοιογενής θετικότητα σε erythroβλάστες**

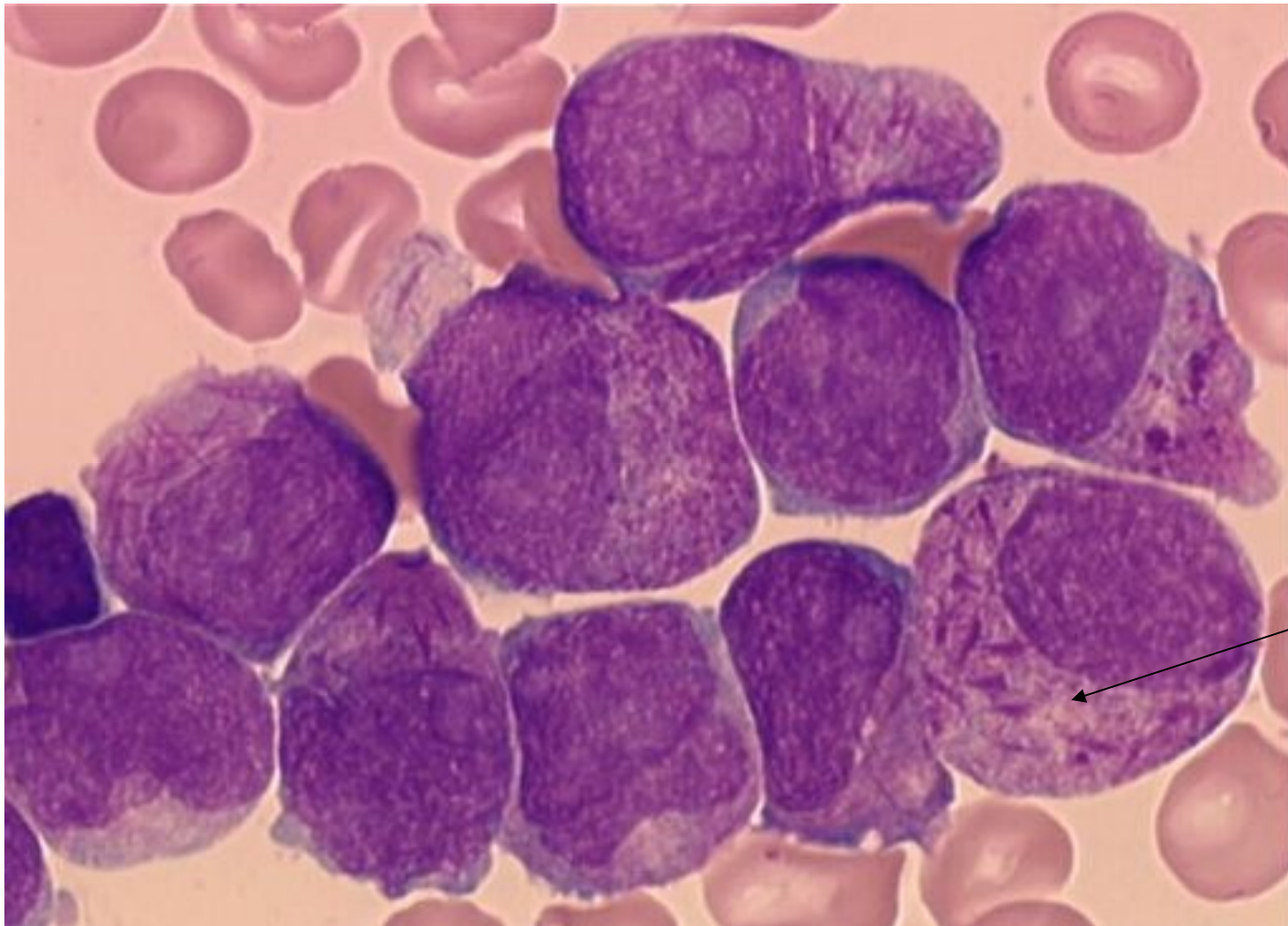
OMA- M0



M2 OMA



M3 OMA



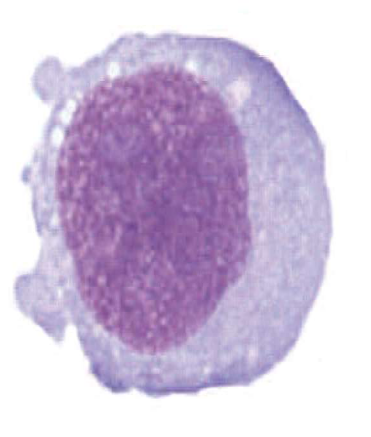
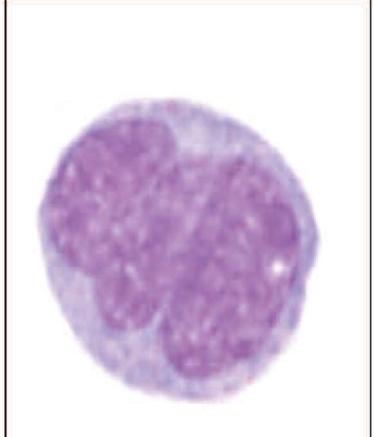
ΡΑΒΔΙΑ
AUER

μονοκύτταρο

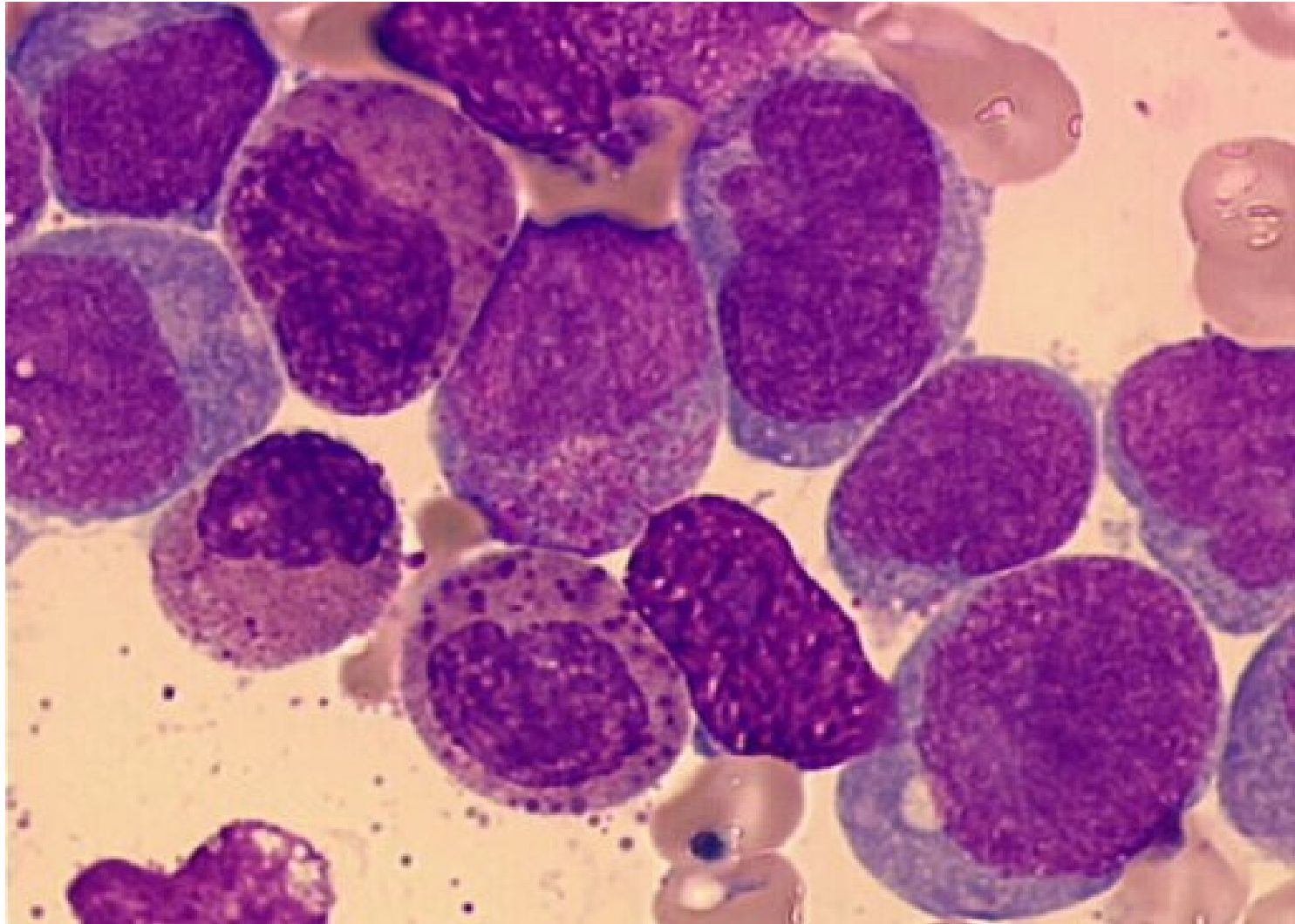
άωρο μονοκύτταρο

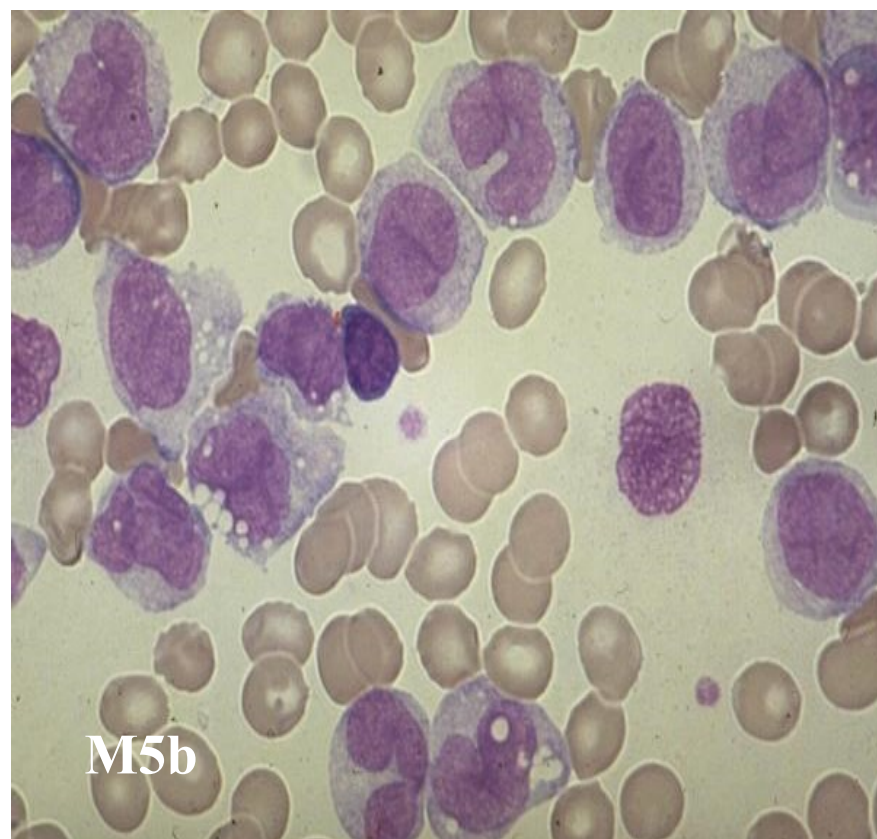
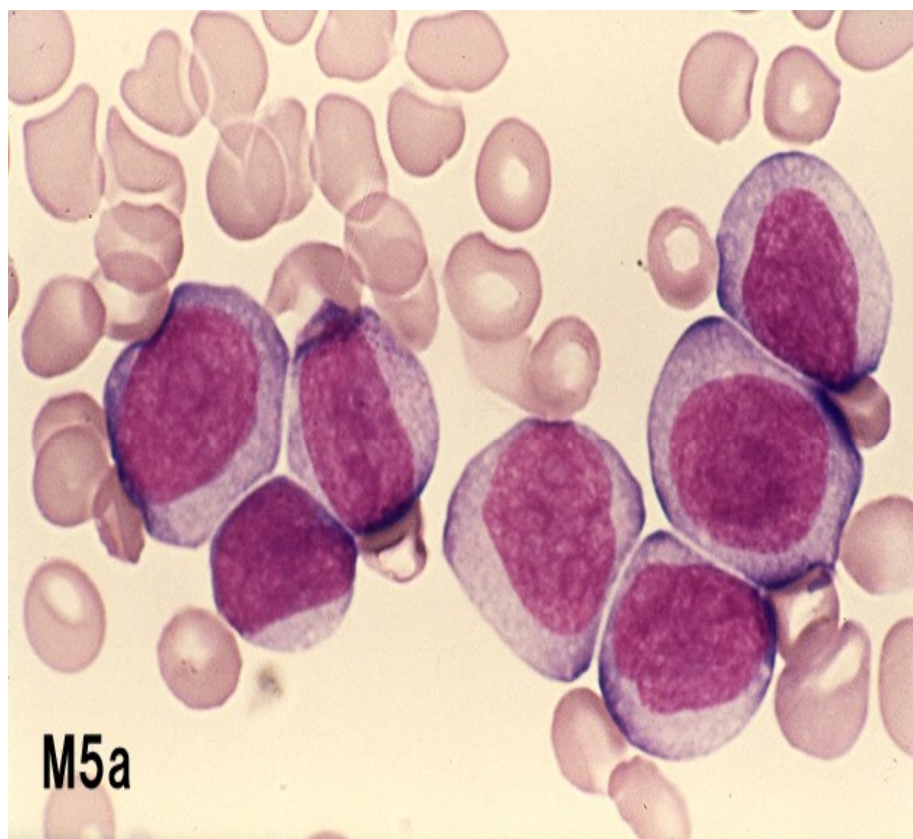
προμονοκύτταρο

μονοβλάστης

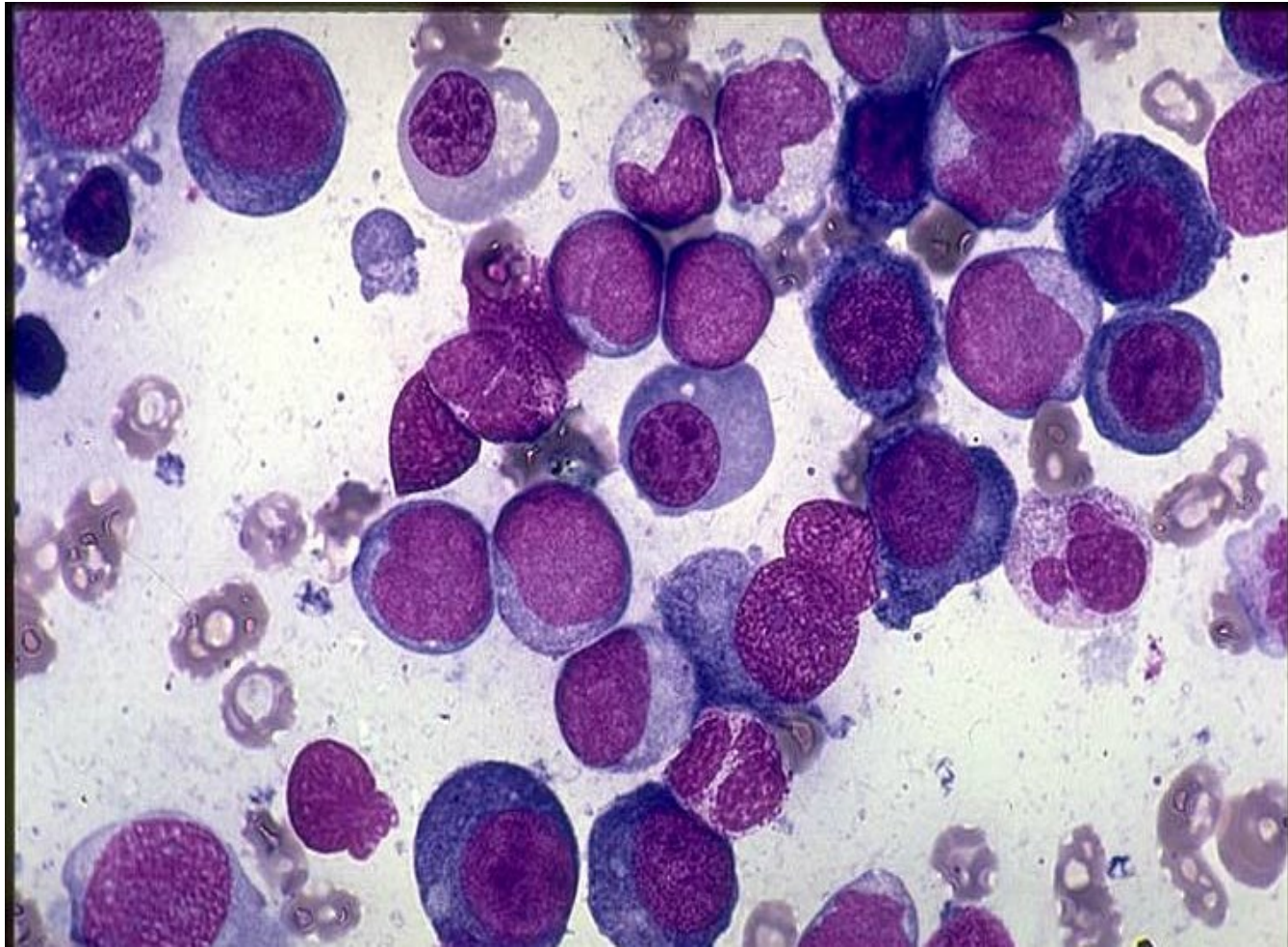
			
			

M4 OMA

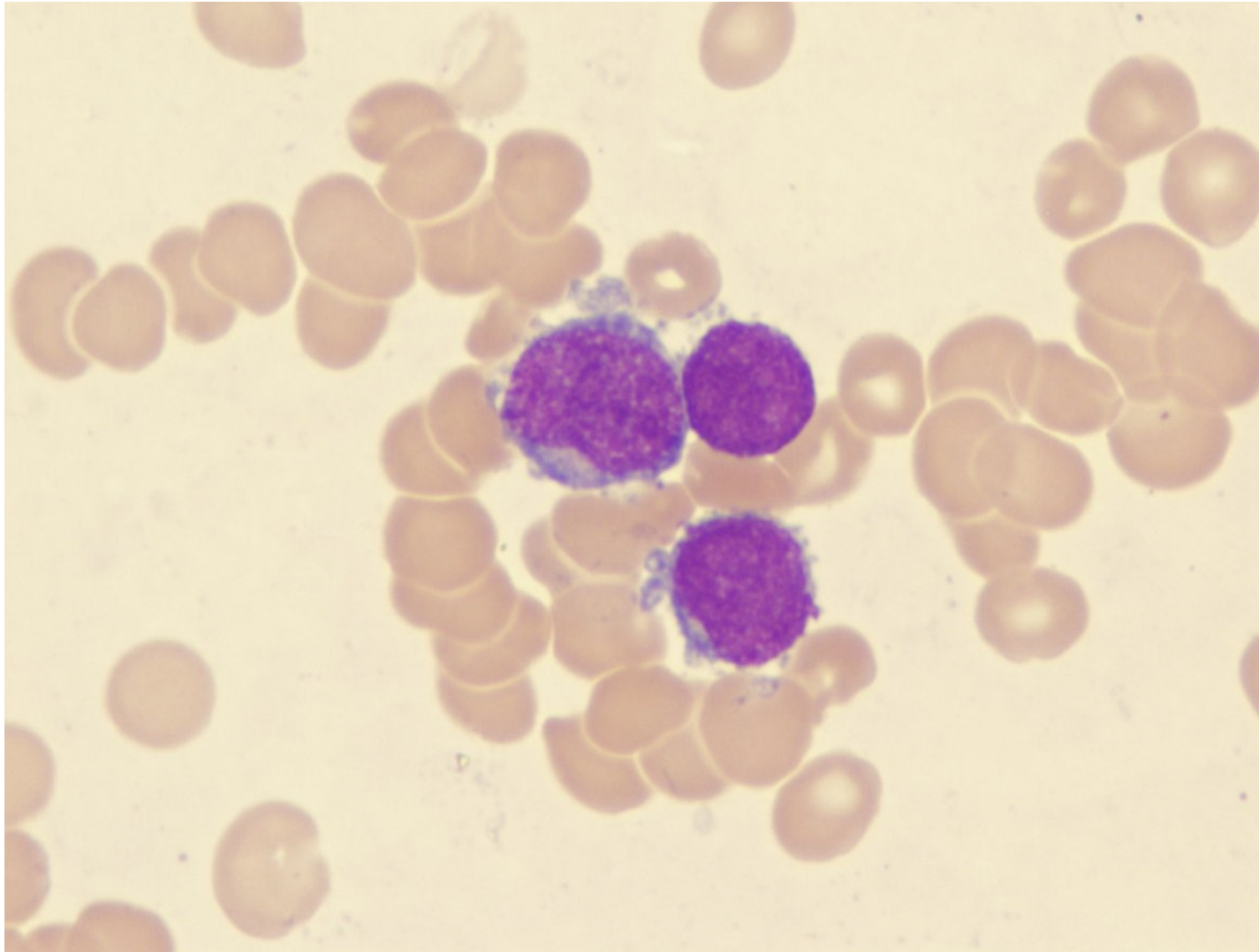




M6 OMA

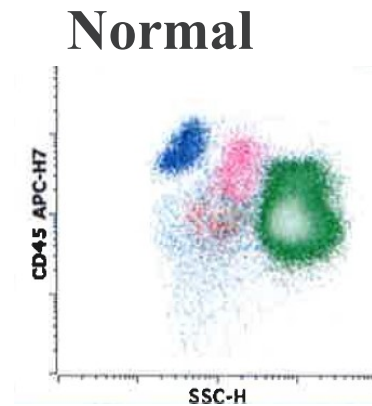
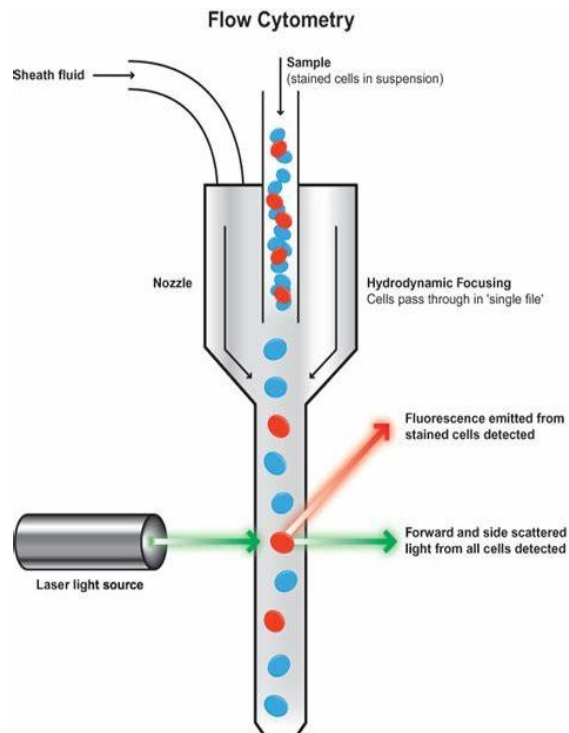


M7 OMA

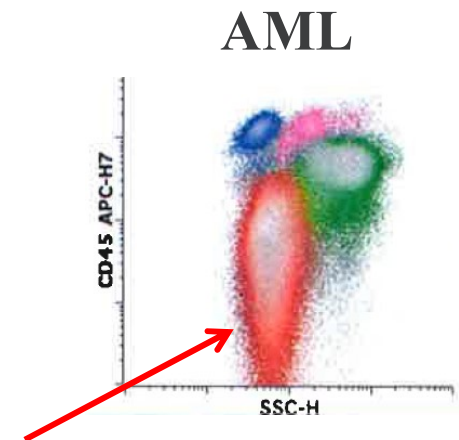


Η κυτταρομετρία ροής χρησιμοποιείται για να καθορίσει ποια κυτταρική σειρά συμμετέχει στην υπό διερεύνηση οξεία λευχαιμία

- Επιβεβαιώνει ότι τα κύτταρα είναι βλάστες, με τη χρήση συγκεκριμένων αντιγονικών δεικτών π.χ. CD34, CD117
- Η κυτταρική διαλογή επιτρέπει τον καθορισμό της καταγωγής των βλαστών
- Είναι η μέθοδος εκλογής για την ανοσοφαινοτυπική εκτίμηση των αιματολογικών νοσημάτων



Myeloid blast population



Craig & Koon. Blood 2008;111:3941-67

Ο Ανοσοφαινότυπος στην ΟΜΛ

Antigen	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	ALL
HLA -DR	++	++	+	-	++	++	+	-	+
CD11b	+	+	+	-	+++	+++	-	-	-
CD13	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+/-
CD14	-	+	+	-	+++	+++	-	-	-
CD15	-	-	+++	+	+	+	-	-	-
CD33	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+/-
CD41, CD61	-	-	-	-	-	-	-	+++	-
Glycophorin A	-	-	-	-	-	-	+++	-	-
TdT	++	+	+	-	-	-	-	-	+++
CD117	+++	+++	++	+		++	++	+	-
CD2	+	+	-	++	++	-	-	-	+++
CD7	+	+	-	-	-	-	-	++	++
CD19	+		++	-	-	-	-	-	++++
CD34	+++	++	++	-	+	-	-	+	++

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΟΜΛ

A. Σχετιζόμενοι με τη νόσο:

- Κυτταρογενετικά και μοριακά ευρήματα
- De novo vs δευτεροπαθή AML

B. Σχετιζόμενοι με κλινικά χαρακτηριστικά στη διάγνωση

- Ηλικία
- Κατάσταση ικανότητας
- Συννοσηρότητες
- Αριθμός λευκών

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΟΜΛ

A. Σχετιζόμενοι με τη νόσο:

- **Κυτταρογενετικά και μοριακά ευρήματα**

- De novo vs δευτεροπαθή AML

B. Σχετιζόμενοι με κλινικά χαρακτηριστικά στη διάγνωση

- Ηλικία

- Κατάσταση ικανότητας

- Συννοσηρότητες

- Αριθμός λευκών

Οι προγνωστικές ομάδες της ΟΜΛ με βάση τον καρυότυπο

Καρυότυπος διάγνωσης = ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων

- **Καλή προγνωστική ομάδα** → 70% 5ετής επιβίωση
 - t(8;21)(q22;22) → AML1-ETO
 - inv(16) [ή t(16;16)] → MYH11-IgH
 - t(15;17)(q22;q21) → PML-RARα

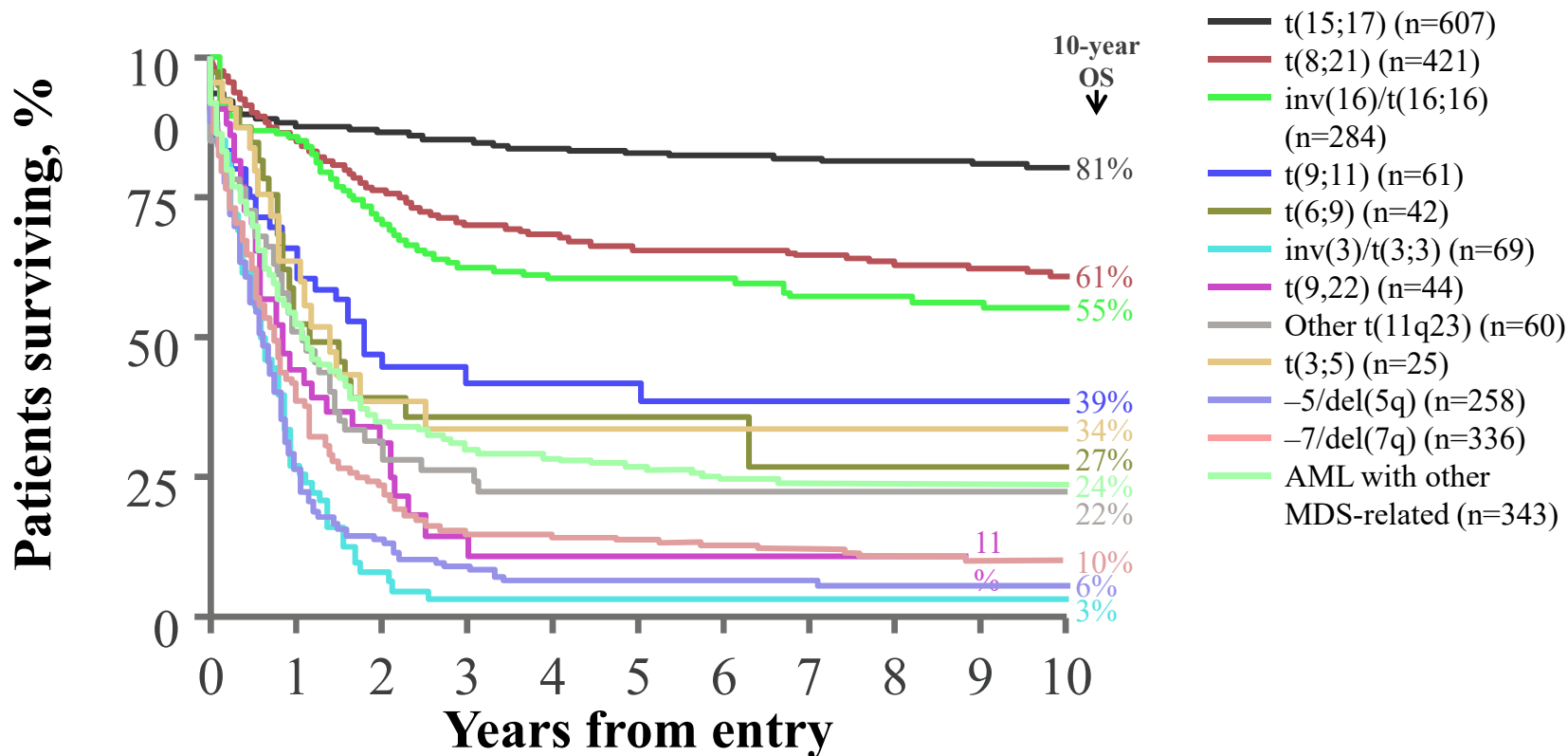
Core Binding Factor Leukemias (CBF)
- **Κακή προγνωστική ομάδα** → <20% 5ετής επιβίωση
 - 5,-7,abn(3q) ή σύνθετος καρυότυπος (>3abn)
- **Ενδιάμεση πρόγνωση**: 30%-45% 5ετής επιβίωση: φυσιολογικός καρυότυπος, +8, t(9;11)

Συσχέτιση μορφολογίας και καρυότυπου

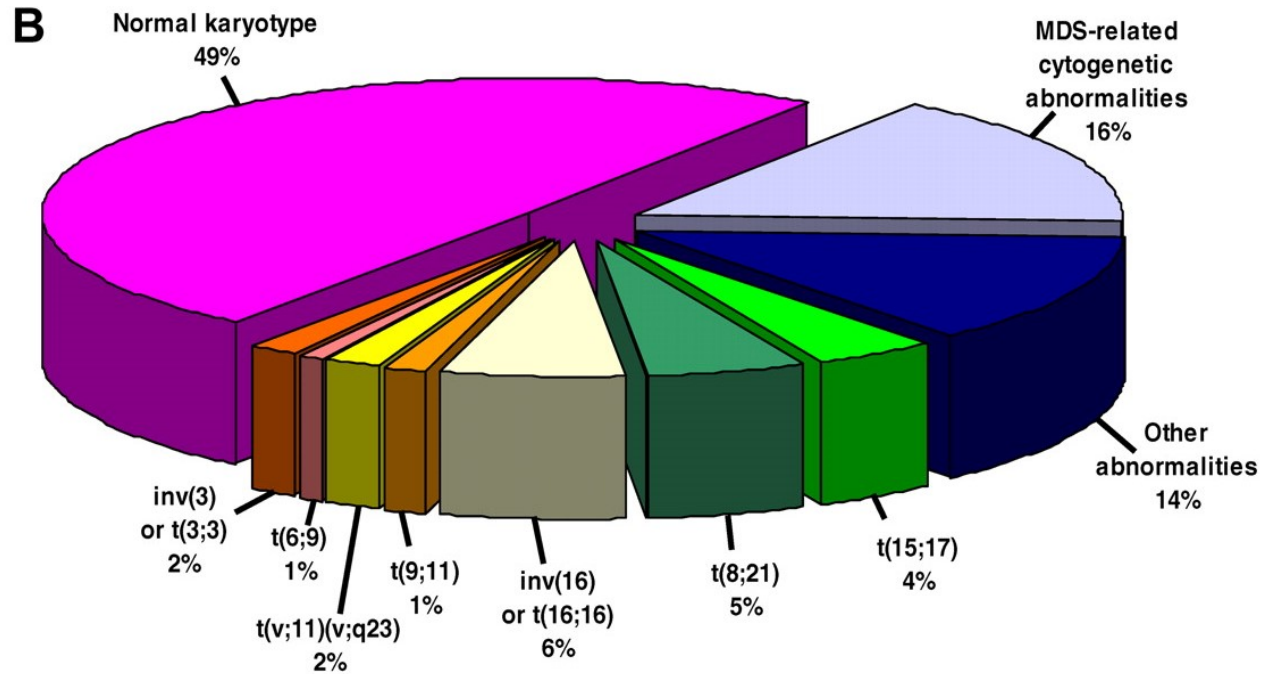
Subtype	Features	Genetics in WHO
Mo	Minimal differentiation	
M1	Without maturation	
M2	With maturation	t(8;21)
M3	Promyelocytic	t(15;17)
M4	Granulocytic and monocytic	t or inv(16;16)
M5	Monoblastic (M5a) Monocytic (M5b)	t(9;11)
M6	Erythroid	
M7	Megakaryocytic	
M8	Basophilic	

Οι καρυοτυπικές ανωμαλίες επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την πρόγνωση των ασθενών με ΟΜΛ

Ολική επιβίωση για ασθενείς 16–55 ετών όπως προκύπτει από τις μελέτες MRC/NCRI AML



Distribution of cytogenetic abnormalities in de novo AML



**de novo AML
n=2363**

Sabine Kayser et al. Blood 2011;117:2137-2145

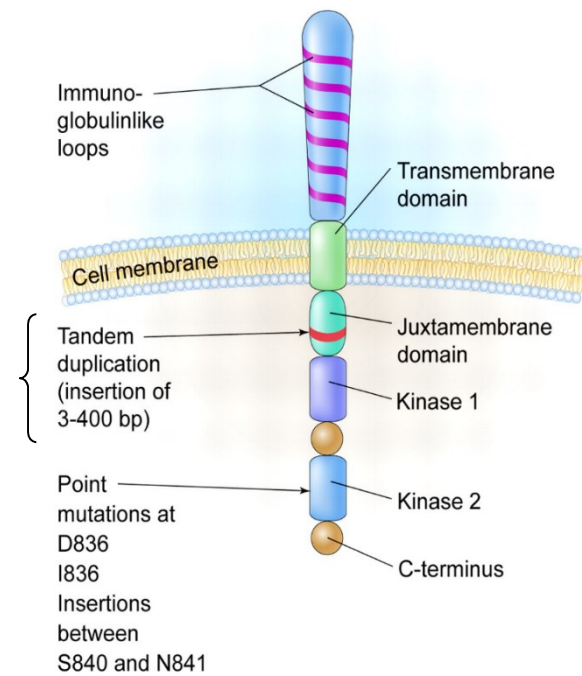
Η ομάδα των ΟΜΛ με φυσιολογικό καρυότυπο είναι μία ετερογενής ομάδα

- Μεταλλάξεις FMS tyrosine like kinase (FLT-3)
- Μεταλλάξεις της Nucleophosmin (NPM1)
- Μεταλλάξεις του CAAT/enhancer binding protein alpha (CEBPa)
- Άλλες μεταλλάξεις: CEBPA, DDX41, TP53; ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2

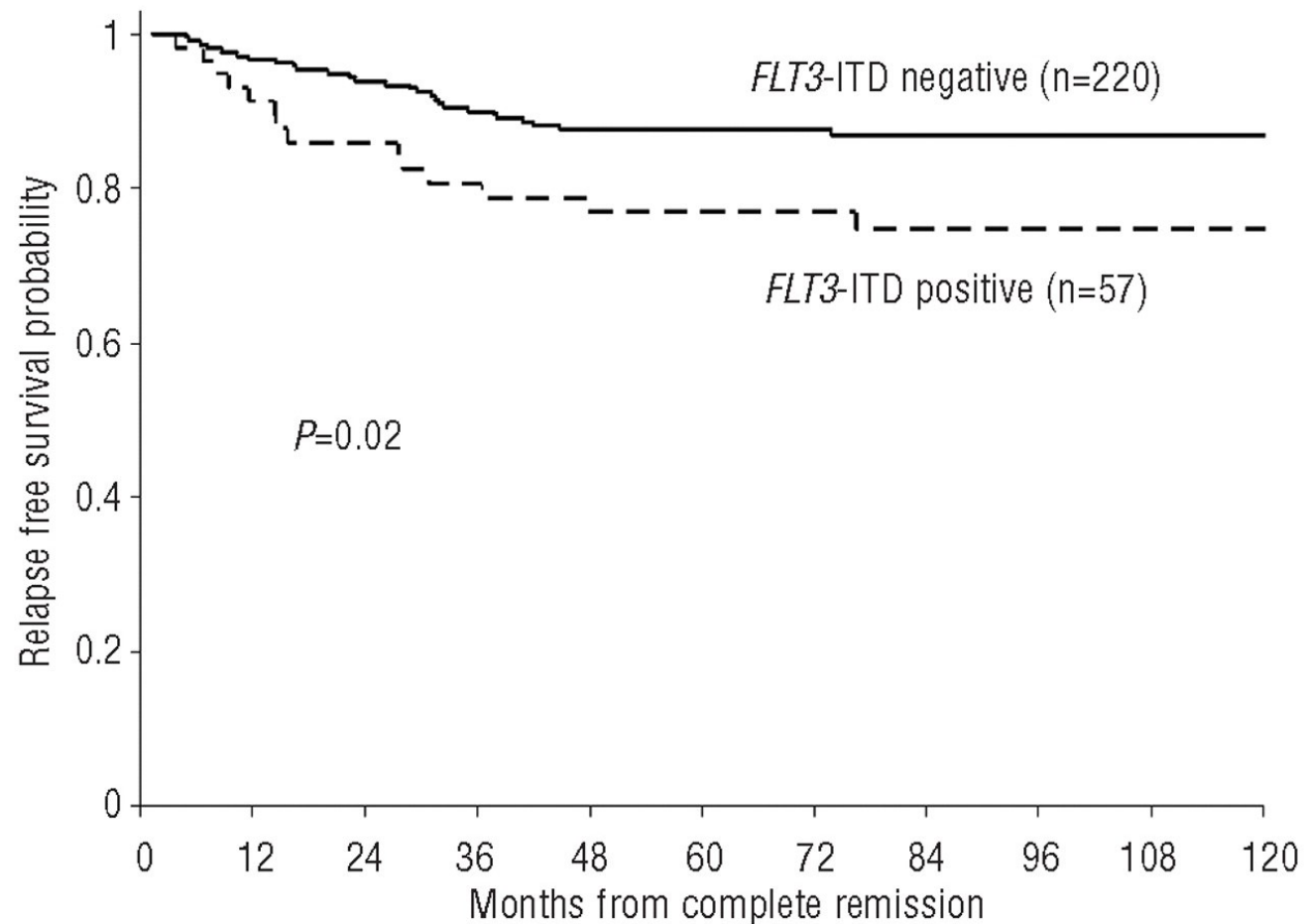
Fms-related tyrosine kinase (*FLT3*)

- Κωδικοποιεί μία τυροσινική κινάση υποδοχέα (13q12) , η οποία συμμετέχει στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των προγονικών κυττάρων.
- Οι εσωτερικοί επαναλαμβανόμενοι διπλασιασμοί [Internal Tandem Duplications (ITDs)] στο εξώνιο 14 και οι σημειακές μεταλλάξεις όπως αυτές στη θέση D836, I836, οδηγούν σε συνεχή ενεργοποίηση του υποδοχέα.
- Σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και ελαττωμένη ολική επιβίωση.
- Κακός προγνωστικός παράγων (**30% των ΟΜΛ**)

Exon
14



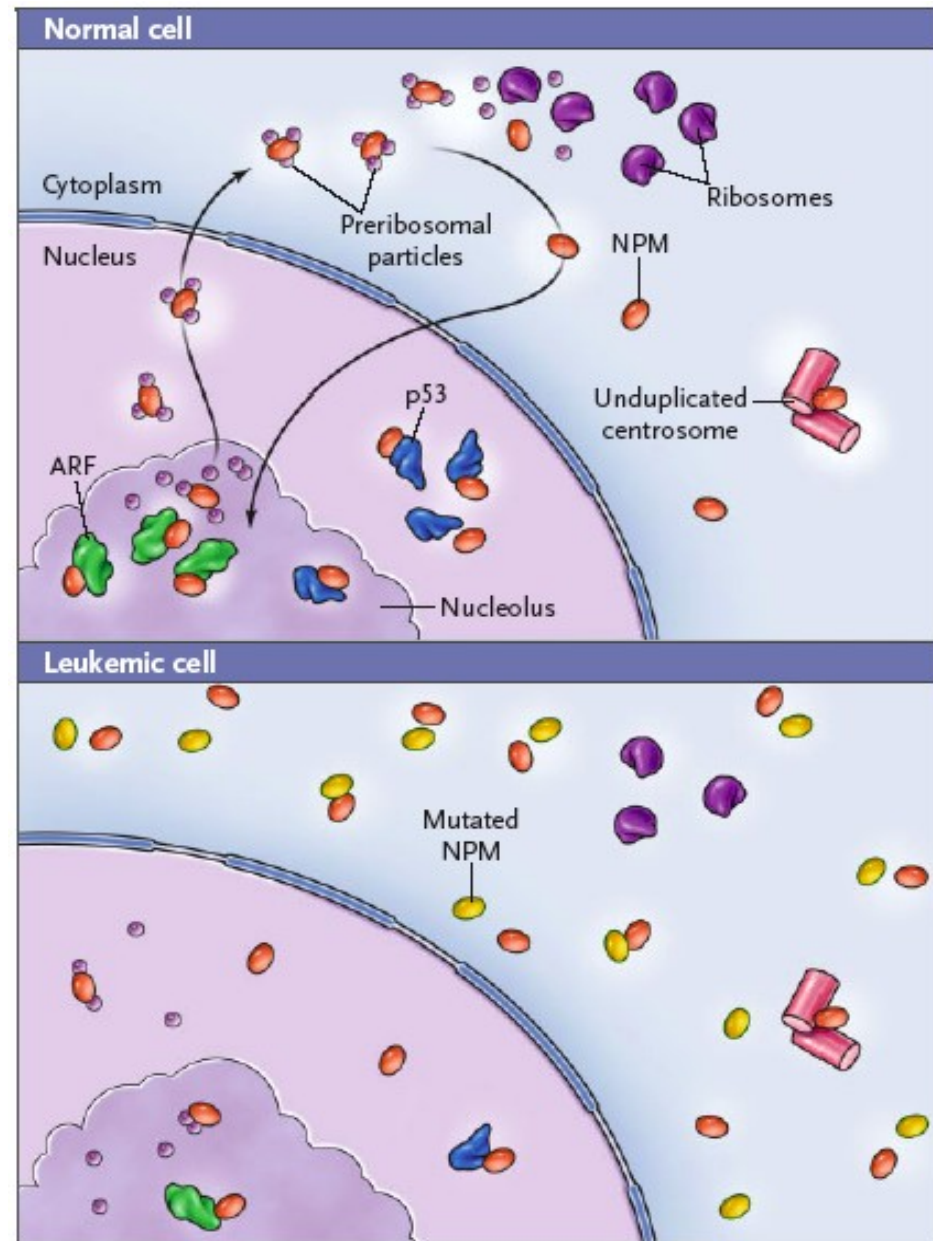
Οι μεταλλάξεις του FLT3 επιδεινώνουν σημαντικά την πρόγνωση της ΟΜΛ



Nucleophosmin NPM1

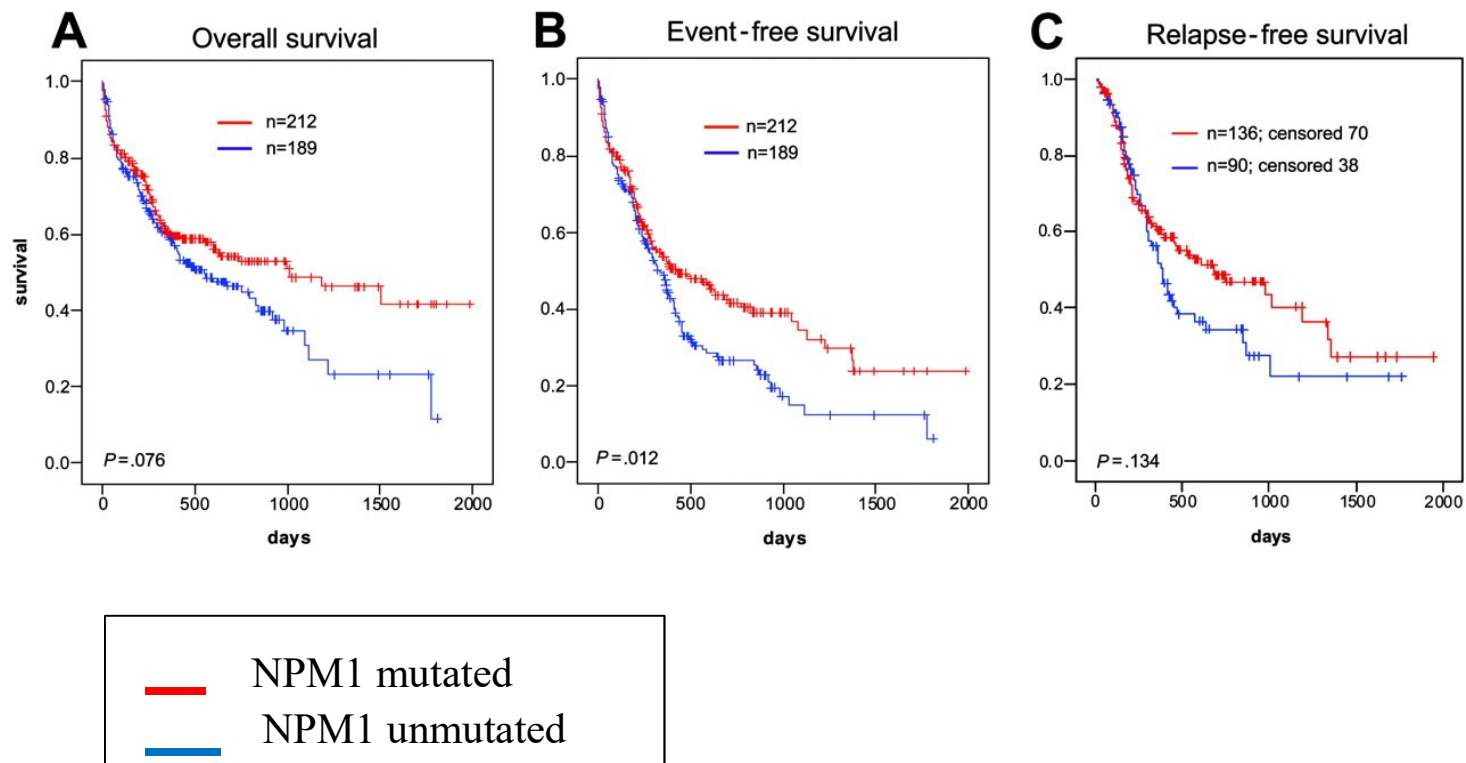
NPM1 = πυρηνική φωσφοπρωτεΐνη

- Μία μοριακή σαπερόνη: μεταφέρει προ-ριβοσωμικά σωματίδια μέσω της πυρηνικής μεμβράνης στο κυτταρόπλασμα
- Ρυθμίζει τον διπλασιασμό των κεντροσωματίων κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου
- Ρυθμίζει την ογκοκατασταλτική οδό
- *Η μεταλλαγμένη NPM1* → μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα → διμερίζεται με τη *wild type NPM1* → κυτταροπλασματική κατακράτηση της *NPM1*.



Prognostic Stratification

- In Normal Karyotype Leukaemia, NPM1 mutations : ~40% of AML



Schnittger et al. Blood 2005; 106(12): 3733-3739

ELN classification 2022 for AML

AML and related neoplasms	
AML with recurrent genetic abnormalities (requiring $\geq 10\%$ blasts in BM or PB)* • APL with t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA† • AML with t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 • AML with inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 • AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A‡ • AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 • AML with inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)§ • AML with other rare recurring translocations • AML with mutated NPM1 • AML with in-frame bZIP mutated CEBPA¶ • AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1*	Myeloid sarcoma Acute leukemia of ambiguous lineage • Acute undifferentiated leukemia • MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 • MPAL with t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged • MPAL, B/myeloid, not otherwise specified • MPAL, T/myeloid, not otherwise specified
Categories designated AML (if $\geq 20\%$ blasts in BM or PB) or MDS/AML (if 10-19% blasts in BM or PB) • AML with mutated TP53# • AML with myelodysplasia-related gene mutations Defined by mutations in ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2 • AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities** • AML not otherwise specified	Myeloid proliferations related to Down syndrome • Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome • Myeloid leukemia associated with Down syndrome Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Diagnostic qualifiers†† Therapy-related‡‡ • Prior chemotherapy, radiotherapy, immune interventions Progressed from MDS • MDS should be confirmed by standard diagnostics and >3 mo prior to AML diagnosis Progressed from MDS/MPN (specify type) • MDS/MPN should be confirmed by standard diagnostics and >3 mo prior to AML diagnosis Germline predisposition (specify type)	

Το προτεινόμενο από την ELN σύστημα για την ομαδοποίηση της προγνωστικής σημασίας των γενετικών ανωμαλιών στην ΟΜΛ: η ενοποίηση των κυτταρογενετικών και των μοριακών ευρημάτων

Risk category†	Genetic abnormality
Favorable	- t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡ - inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡ - Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD - bZIP in-frame mutated CEBPA
Intermediate	- Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD - Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions) - t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A†,¶ - Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	- t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 - t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged# - t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 - t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP - inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) - t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged −5 or del(5q); −7; −17/abn(17p) - Complex karyotype,** monosomal karyotype†† - Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡ - Mutated TP53^a

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΟΜΛ

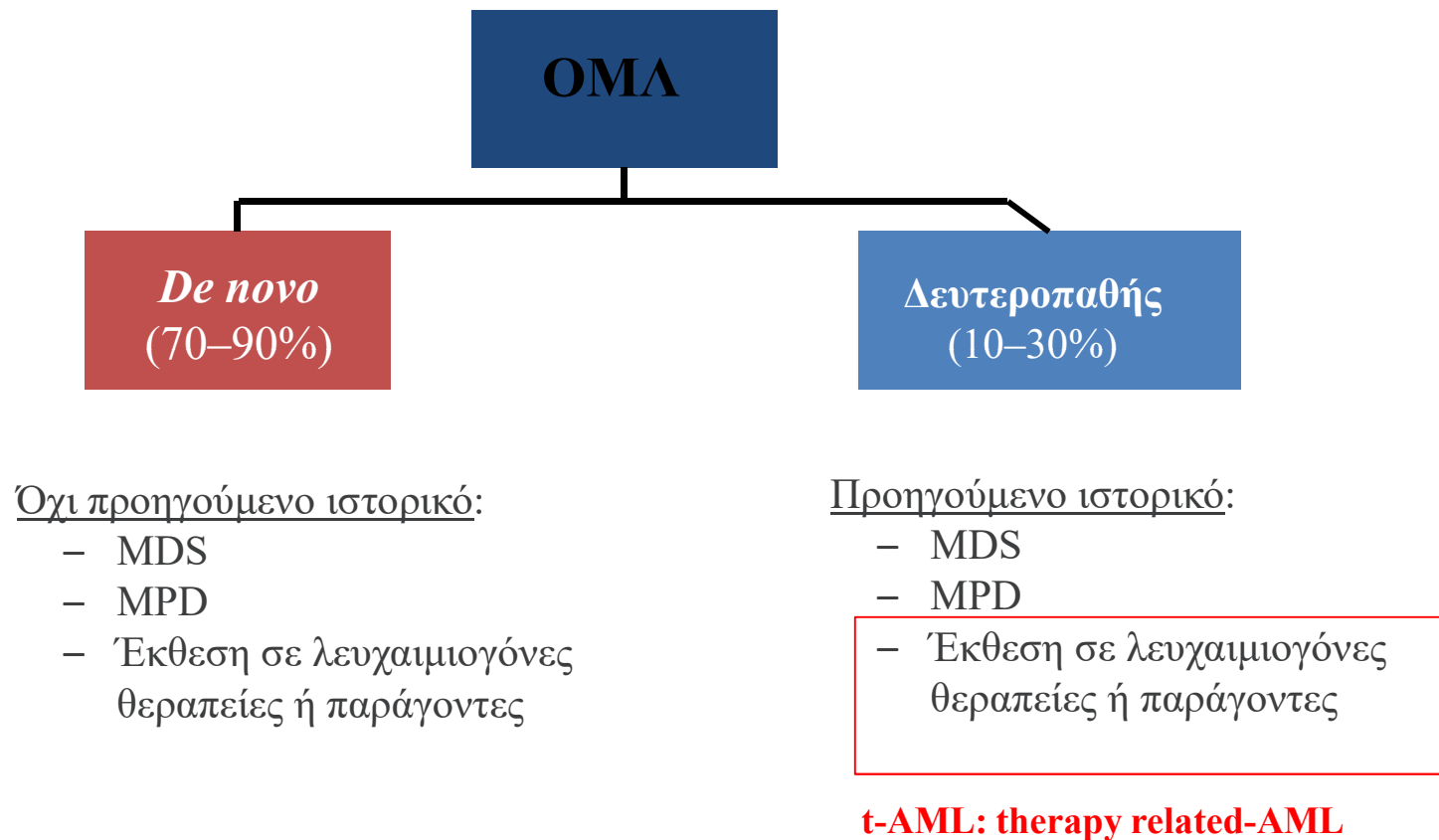
. Σχετιζόμενοι με τη νόσο:

- Κυτταρογενετικά και μοριακά ευρήματα
- **De novo vs δευτεροπαθή AML**

. Σχετιζόμενοι με κλινικά χαρακτηριστικά στη διάγνωση

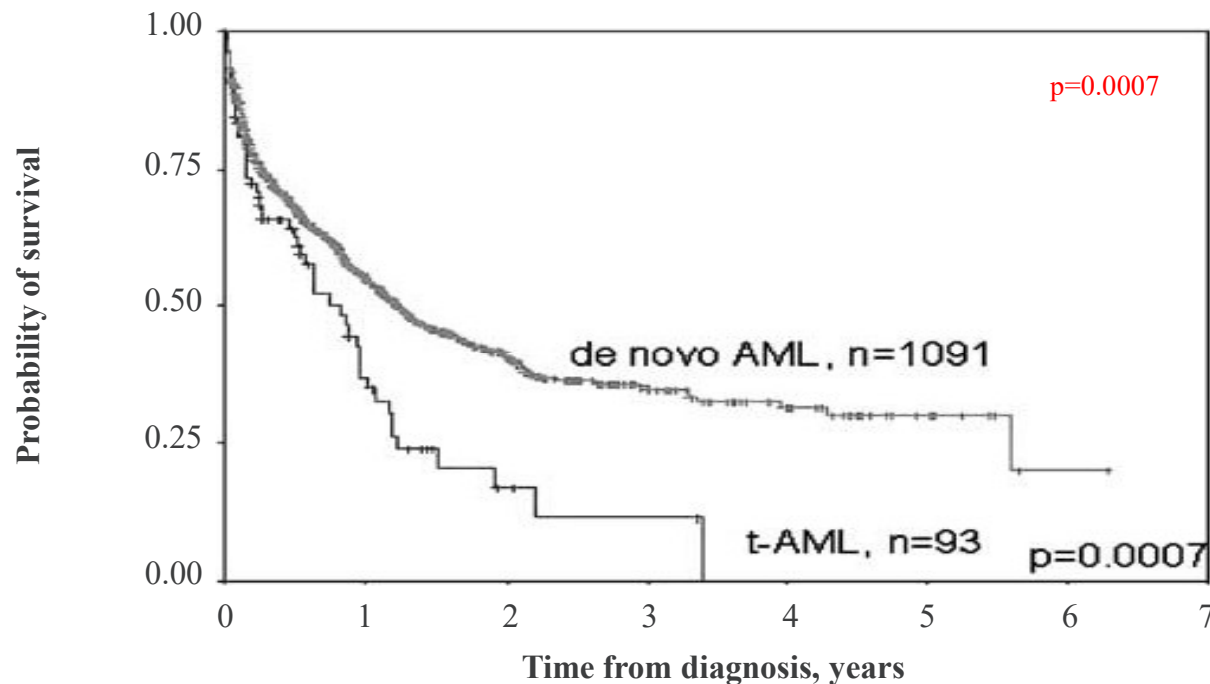
- Ηλικία
- Κατάσταση ικανότητας
- Συννοσηρότητες
- Αριθμός λευκών

Η πρόγνωση των ασθενών με ΟΜΛ εξαρτάται από το αν αυτή είναι πρωτοπαθής (de novo) ή δευτεροπαθής



1. Cheson BD, et al. J Clin Oncol 2003;21:4642–9
2. Leone G, et al. Haematologica 1999;84:937–45

Σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις η t-AML είναι ένας ανεξάρτητος αρνητικός προγνωστικός παράγων και η επιβίωση είναι πολύ ελαττωμένη σε σχέση με την de novo OMA



*Of patients treated within the AMLCG 1992, AMLCG 1999, and AMLCG APL trials, or treated with comparable intensive therapies

†Primary diseases in the cases of t-AML were breast cancer (n=25), Hodgkin's lymphoma (n=16), non-Hodgkin's lymphoma (n=15), testicular cancer (n=6), autoimmune disease (n=6), multiple myeloma (n=4), thyroid cancer (n=4), ovarian cancer (n=3), lung cancer (n=2), colon cancer (n=2), neuroendocrine tumour (n=2), head and neck cancer (n=2), thymoma (n=2), cervical cancer (n=1), melanoma (n=1), sarcoma (n=1) and T-ALL (n=1)

Schoch C, et al. Leukemia 2004;18:120-5

Παράγοντες που οδηγούν στην κακή έκβαση της t-AML

- Σχέση με κακά κυτταρογενετικά ευρήματα
- Παραμονή της αρχικής κακοήθειας
- Βλάβη των οργάνων από την προηγούμενη θεραπεία
- Εξάντληση των φυσιολογικών αιμοποιητικών κυττάρων
- Βλάβες του στρώματος του μυελού (κυρίως μετά από προηγούμενη ακτινοθεραπεία)
- Χρόνια ανοσοκαταστολή ή δυσλειτουργία των φαγοκυττάρων, η οποία οδηγεί σε αποικισμό από παθογόνα βακτήρια και μύκητες, ανθεκτικά σε αντιβιοτικά
- Ανθεκτικότητα σε μεταγίσεις

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΟΜΛ

. Σχετιζόμενοι με τη νόσο:

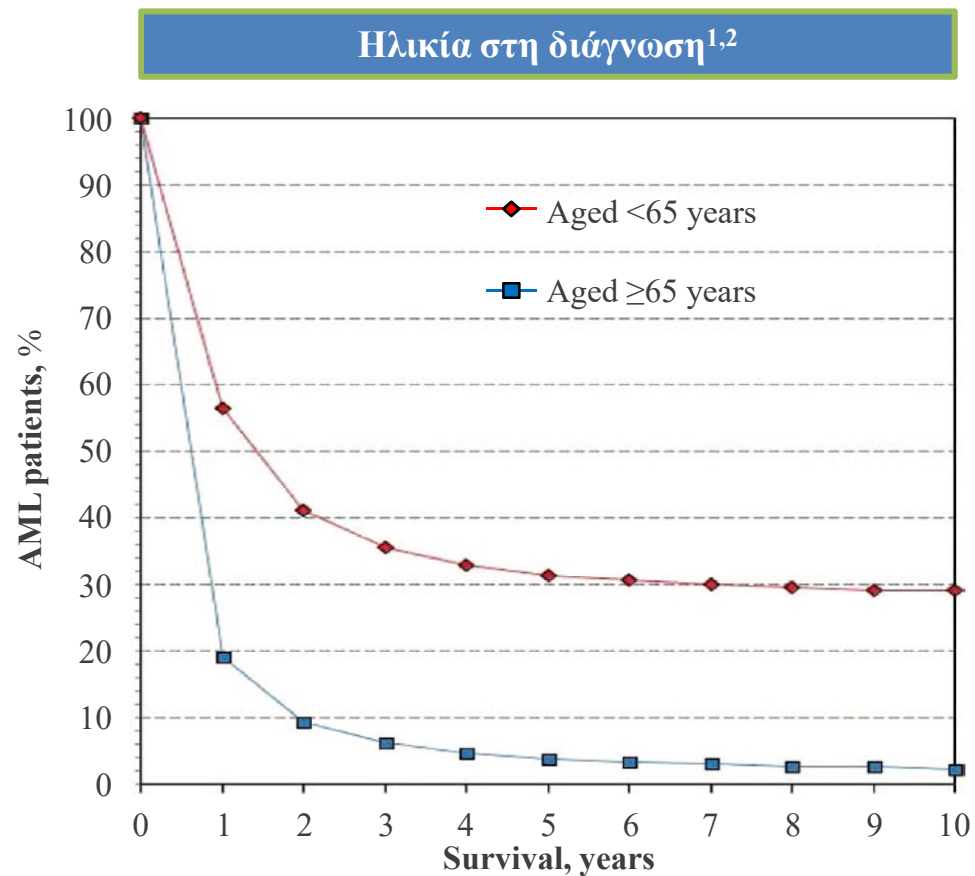
- Κυτταρογενετικά και μοριακά ευρήματα
- De novo vs δευτεροπαθή AML

. Σχετιζόμενοι με κλινικά χαρακτηριστικά στη διάγνωση

• Ηλικία

- Κατάσταση ικανότητας
- Συννοσηρότητες
- Αριθμός λευκών

Η προχωρημένη ηλικία είναι ένας ανεξάρτητος κακός προγνωστικός παράγων στην ΟΜΛ



1. Klepin HD, et al. Oncologist 2009;14:222–32

2. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975–2005

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΟΜΛ

Α. Σχετιζόμενοι με τη νόσο:

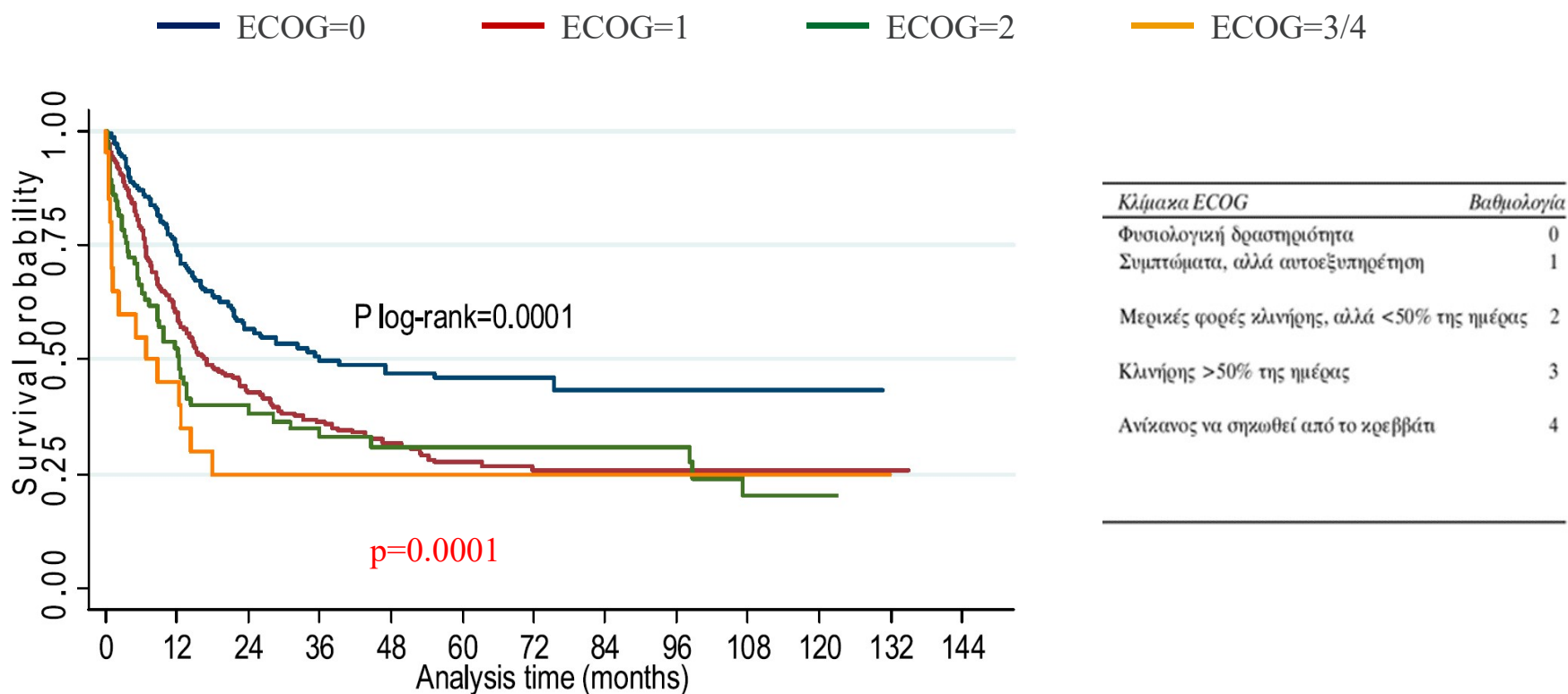
- Κυτταρογενετικά και μοριακά ευρήματα
- De novo vs δευτεροπαθή AML

. Σχετιζόμενοι με κλινικά χαρακτηριστικά στη διάγνωση

- Ηλικία
- Κατάσταση ικανότητας
- Συννοσηρότητες
- Αριθμός λευκών

Το υψηλό ECOG PS είναι κακός προγνωστικός παράγων στην ΟΜΛ

Αναδρομική ανάλυση σε 599 με νεοδιαγνωσμένη ΟΜΛ που έλαβαν εντατική χημειοθεραπεία μεταξύ 2000–2009



Ο δείκτης ECOG (PS) δεν είναι αρκετά ευαίσθητος ώστε να διακρίνει ασθενείς με σημαντική κλινική ευθραυστότητα (frail patients).

Η πραγματική φυσιολογική ικανότητα διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ασθενών με ECOG 0-1, κυρίως λόγω της υποκειμενικότητας που έχει η κλίμακα.

Ως εκ τούτου απαιτείται καλύτερος προσδιορισμός της ευθραυστότητας ενός ασθενή με ΟΜΛ.

Table-2: Charlson Co-morbidity Index Scoring System.

Score	Condition
1	Myocardial infarction (history, not ECG changes only) Congestive heart failure Peripheral vascular disease (includes aortic aneurysm ≥ 6 cm Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residua OR t?a Dementia Chronic pulmonary disease Connective tissue disease Peptic ulcer disease Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis) Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone)
2	Hemiplegia Moderate or severe renal disease Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, or brittle diabetes) Tumor without metastases (excludes if >5 y from diagnosis) Leukaemia (acute or chronic) Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumour AIDS (not just HIV positive)

Note: For each decade > 40 years of age, a score of 1 is added to the above score.

ECG: Electrocardiogram; CVA: Cerebrovascular accident; TIA: Transient ischaemic attack; AIDS:

Acquired immunodeficiency syndrome; HIV: Human immunodeficiency virus.

Table 4. Definitions of comorbidities included in the HCT-CI and HCT-CI scores compared with original CCI scores

Comorbidity	Definitions of comorbidities included in the new HCT-CI	HCT-CI weighted scores	Original CCI scores*
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	1	0
Cardiac‡	Coronary artery disease,§ congestive heart failure, myocardial infarction, or EF ≤ 50%	1	1
Inflammatory bowel disease	Crohn disease or ulcerative colitis	1	0
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemics but not diet alone	1	1
Cerebrovascular disease	Transient ischemic attack or cerebrovascular accident	1	1
Psychiatric disturbance†	Depression or anxiety requiring psychiatric consult or treatment	1	Not included
Hepatic, mild‡	Chronic hepatitis, bilirubin > ULN to 1.5 × ULN, or AST/ALT > ULN to 2.5 × ULN	1	1
Obesity†	Patients with a body mass index > 35 kg/m ²	1	Not included
Infection†	Requiring continuation of antimicrobial treatment after day 0	1	Not included
Rheumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, or polymyalgia rheumatica	2	1
Peptic ulcer	Requiring treatment	2	1
Moderate/severe renal‡	Serum creatinine > 2 mg/dL, on dialysis, or prior renal transplantation	2	2
Moderate pulmonary‡	DLco and/or FEV ₁ 66%-80% or dyspnea on slight activity	2	1
Prior solid tumor‡	Treated at any time point in the patient's past history, excluding nonmelanoma skin cancer	3	2
Heart valve disease	Except mitral valve prolapse	3	0
Severe pulmonary‡	DLco and/or FEV ₁ ≤ 65% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3	1
Moderate/severe hepatic‡	Liver cirrhosis, bilirubin > 1.5 × ULN, or AST/ALT > 2.5 × ULN	3	3

To convert creatinine from milligrams per deciliter to micromoles per liter, multiply milligrams per deciliter by 88.4.

EF indicates ejection fraction; ULN, upper limit of normal; SLE, systemic lupus erythematosus; RA, rheumatoid arthritis; CTD, connective tissue disease; DLco, diffusion capacity of carbon monoxide.

*Definitions of comorbidities included in the original CCI are defined in the appendix of a prior publication.⁸

†Newly investigated comorbidities.

‡Comorbidities with modified definitions compared with the original CCI.

§One or more vessel-coronary artery stenosis requiring medical treatment, stent, or bypass graft.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΟΜΛ

. Σχετιζόμενοι με τη νόσο:

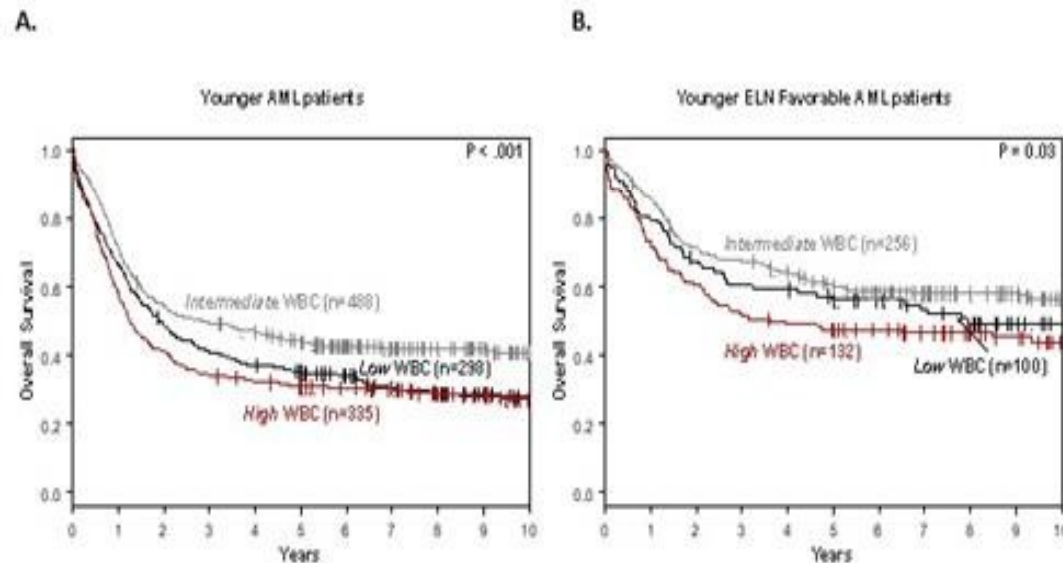
- Κυτταρογενετικά και μοριακά ευρήματα
- De novo vs δευτεροπαθή AML

. Σχετιζόμενοι με κλινικά χαρακτηριστικά στη διάγνωση

- Ηλικία
- Κατάσταση ικανότητας
- Συννοσηρότητες
- **Αριθμός λευκών**

White Blood Cell Count (WBC) Levels Are Associated with Molecular Profiles and Are Independent Outcome Predictors in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients (Pts) (Alliance)

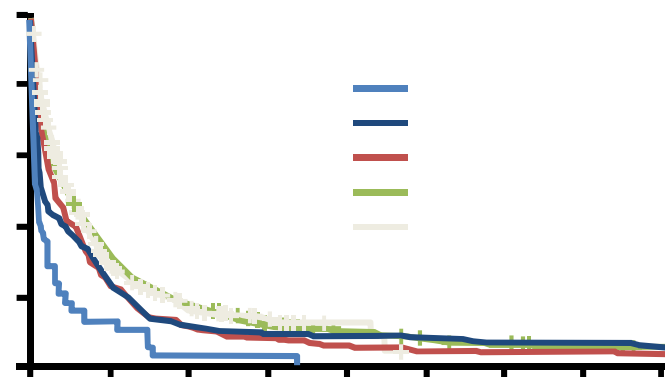
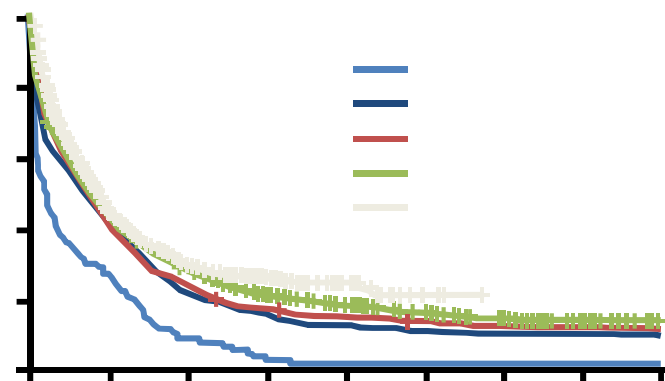
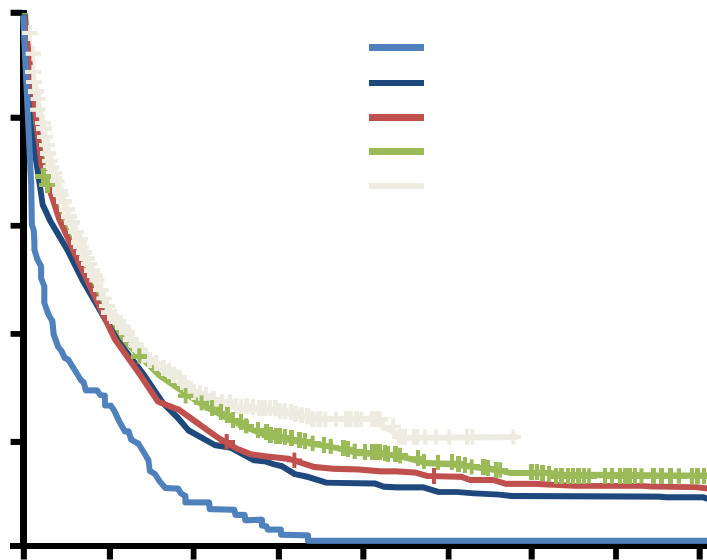
Figure 1A. and 1B. Survival based on WBC group



Low WBC <10.000/ μ L
Intermediate WBC:
>10.000<50.000/ μ L
High WBC >50.000/ μ L

Θεραπεία της Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας

Η επιβίωση στην ΟΜΛ έχει αλλάξει σημαντικά τα τελευταία 50 έτη



Kantarjian H, et al. Cancer. 2010;116:4896-4901.

Η θεραπεία της ΟΜΛ-στρατηγική

- **Θεραπεία Εφόδου (Induction)**

Στόχος: η επίτευξη πλήρους ύφεσης
ελάττωση των βλαστικών κυττάρων στο μυελό $< 5\%$ και
φυσιολογική εικόνα στο περιφερικό αίμα

- **Θεραπεία μετά την ύφεση (Post remission treatment)**

Στόχος: η εξαφάνιση της υπολειμματικής νόσου

Θεραπεία Εφόδου

- **Gold standard «3+7»**

- Η ανθρακυκλίνη για 3 ημέρες
- Η αρασυτίνη για 7 ημέρες

Standard-dose cytarabine plus daunorubicin (DA or DAC chemotherapy)

Drug	Dose	Mode	Days
Cytarabine	100–200 mg/m ²	IV continuous infusion over 24 hours	Days 1-7
Daunorubicin	(45) 60–90 mg/m ²	IV bolus	Days 1-3

Standard-dose cytarabine plus idarubicin (IA or IAC chemotherapy)

Drug	Dose	Mode	Days
Cytarabine	100–200 mg/m ²	IV continuous infusion over 24 hours	Days 1-7
Idarubicin	12 mg/m ²	IV bolus	Days 1-3

- Οι τροποποιήσεις της θεραπείας αυτής μπορεί να περιλαμβάνουν:
 - Υψηλές δόσεις αρασυτίνης
 - Ανάλογα πουρινών (fludarabine, 2-CDA)
 - 6-θειογουανίνη
 - ετοποσίδη

Προφύλαξη του ΚΝΣ

- Αν τα κλινικά συμπτώματα υπονοούν λεπτομηνιγγική διήθηση από την ΟΜΛ
 - Στην ΟΜΛ M4 ή M5
 - Σε ασθενείς <18 ετών
- Συνδυασμός φαρμάκων που χορηγούνται ενδορραχιαίως:
αρασυτίνη, μεθοτρεχατη, δεξαμεθαζόνη ή ακτινοθεραπεία στο ΚΝΣ

Ειδικές Θεραπευτικές στρατηγικές σε υποπεριπτώσεις ΟΜΛ

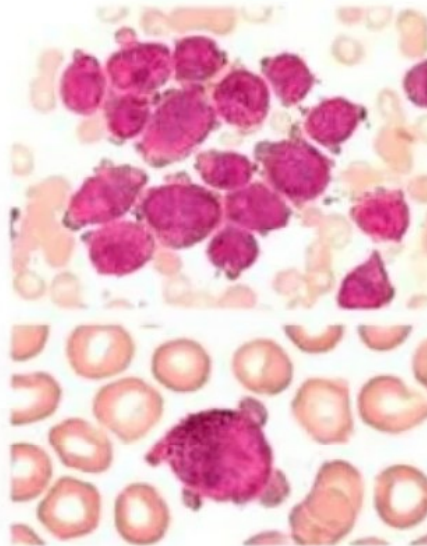
Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία (APL) (M3)

Overview of APL

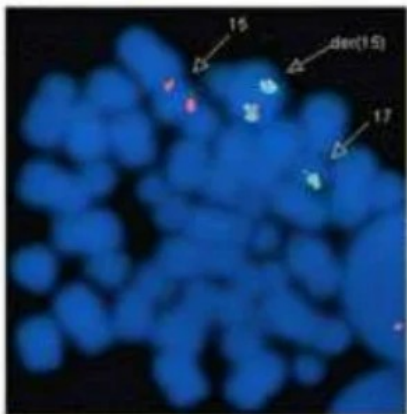
A



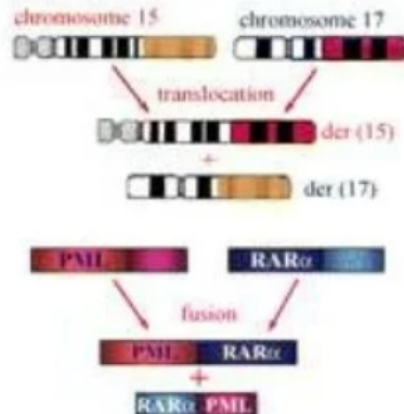
B



C



D



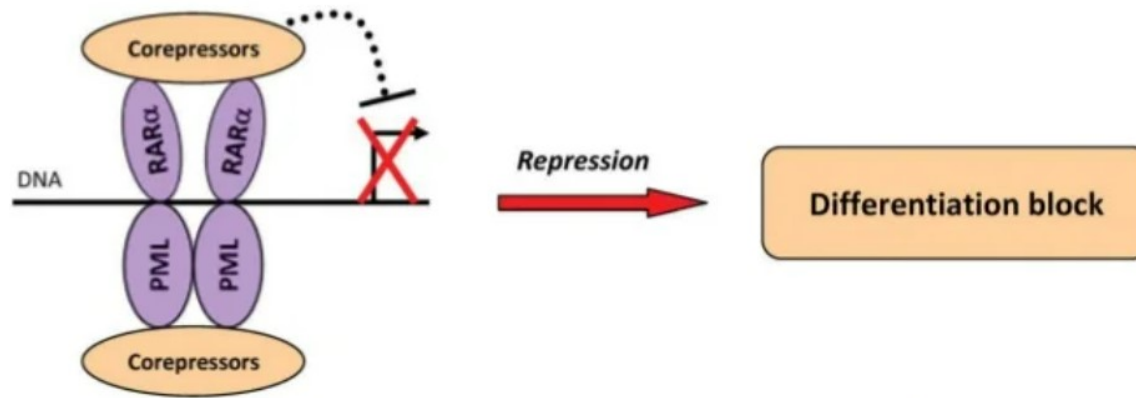
Clinical and molecular features:

(A) severe bleeding tendency: fibrinogenopenia and DIC

(B) promyelocytes in BM and peripheral blood

(C) chromosomal translocation $t(15;17)(q22;q21)$

(D) fusion transcripts *PML-RARα*



Θεραπεία της Οξείας Προμυελοκυτταρικής Λευχαιμίας t(15:17)/ PML/RAR-alfa

- Έφοδος που βασίζεται στο all-trans retinoic acid (ATRA) και σχήματα ενίσχυσης με συνδυασμούς με ανθρακυκλίνη
- Το ATRA στοχεύει τμήμα του γονιδίου σύντηξης PML /RAR-alfa και οδηγεί σε διαφοροποίηση των βλαστών
- CR: 85%, περίπου 70% των ασθενών θεραπεύονται

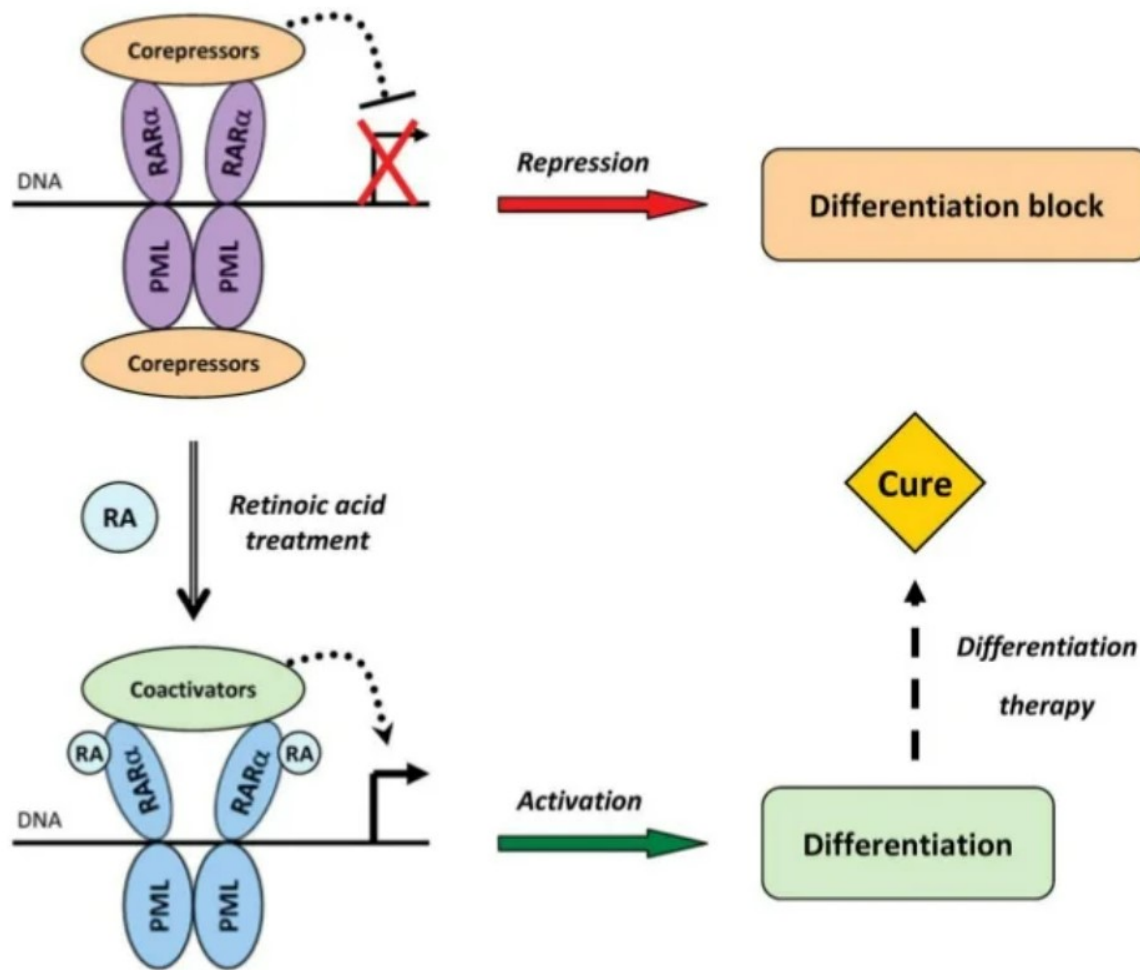


Figure 1: PML-RAR- α -mediated transcriptional repression, RA-induced activation, and differentiation therapy used for curing treatment

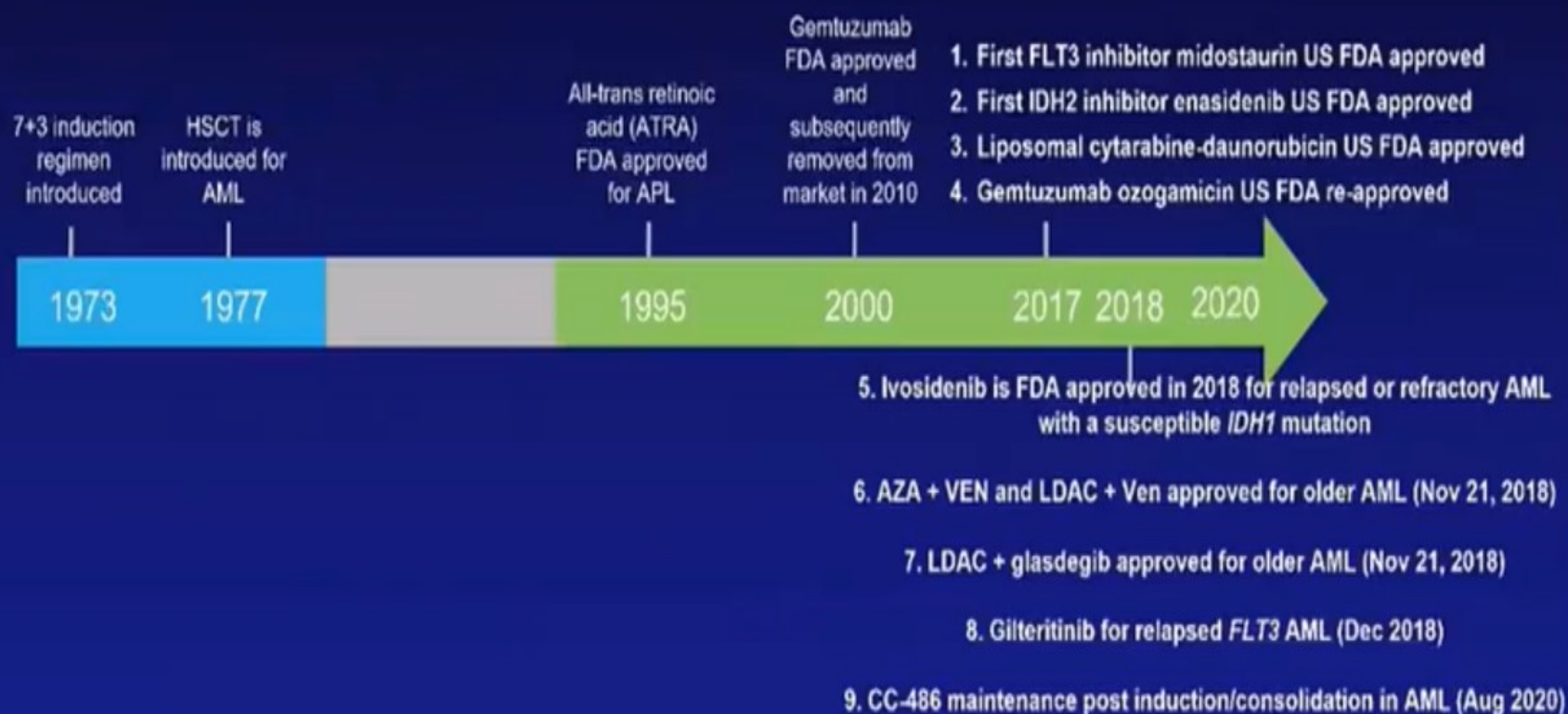
(Ablain & de The 2011)

**Εξελίξεις στη θεραπεία
νεοδιαγνωσμένων ασθενών με
ΟΜΛ**

Treatment of AML (accelerated progress 2017–2020): History

Since its introduction in the early 1970s, 7+3 therapy (cytarabine for 7 days + anthracycline for 3 days) has been the standard of care for AML

US FDA approvals

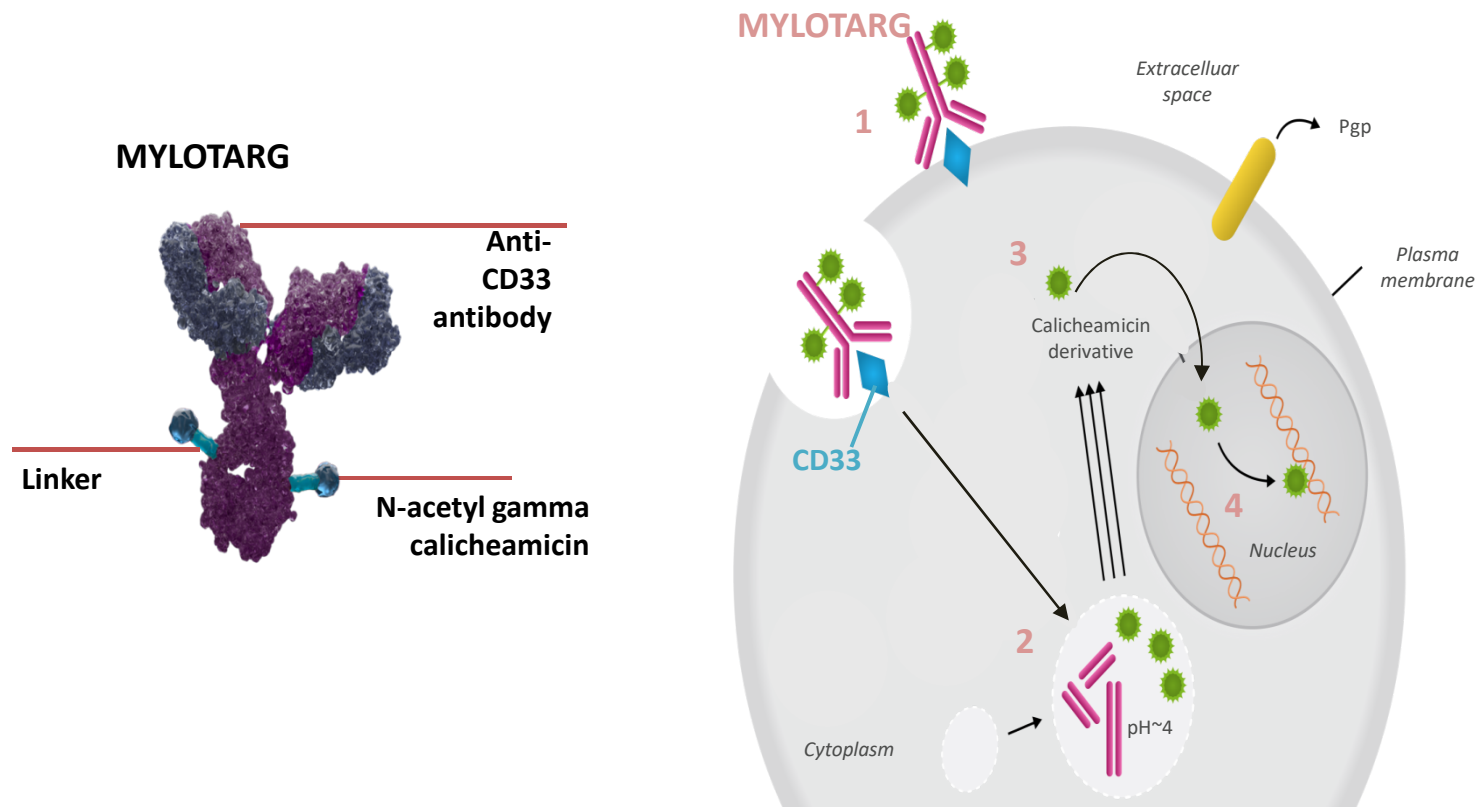


Year	1975	1980	1990	1995	2000	2005	2009	2013	2022
5-year survival	6.3%	6.8%	11.4%	17.3%	16.8%	25.7%	28.1%	27%	??

**Μπορούμε να βελτιώσουμε τα αποτελέσματα του
7+3 σε νεοδιαγνωσμένους fit ασθενείς με ΟΜΛ?**

Εγκεκριμένες επιλογές

1. Gemtuzumab Ozogamicin: Mechanism of action



1. GO binds to CD33 antigens on leukaemic blasts
2. Once bound, the GO/CD33 complex is internalised by receptor-mediated endocytosis
3. Calicheamicin is released from the antibody–drug complex and acts as a potent cytotoxic agent
4. Calicheamicin causes double-strand DNA breaks, causing the cell to undergo apoptosis

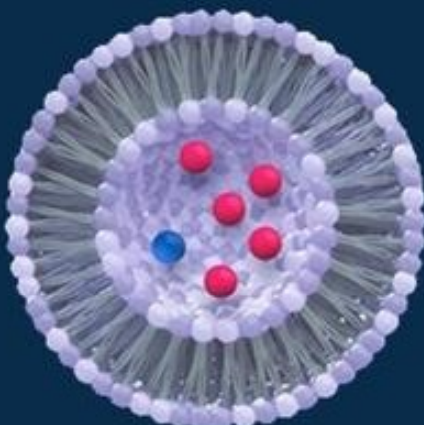
Θεραπευτική Ένδειξη

Το MYLOTARG (Gemtuzumab Ozogamycin) ενδείκνυται για θεραπεία συνδυασμού με δαουνορουβικίνη (daunorubicin, DNR) και κυταραβίνη (cytarabine, AraC) για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 15 ετών και άνω, μη προθεραπευμένων, με de novo θετική για το CD33, οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) εξαιρουμένης της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (ΟΠΛ).

Η εγκριτική μελέτη του GO (ALFA-0701) έδειξε βελτίωση στην επιβίωση χωρίς συμβάν (EFS) κυρίως στους ασθενείς με ευνοϊκό καρυότυπο (CBF leukemias) και σε μικρότερο βαθμό σε ασθενείς με ενδιάμεσης πρόγνωσης καρυότυπο [φυσιολογικό, t(9;11), +8]

2. CPX351: Ασθενείς με υψηλού κινδύνου (t-AML, AML-MRC)-κατάλληλοι για εντατική ΧΜΘ

CPX-351 Uses a Nano-Scale Delivery Complex



- 100 nm bilamellar liposomes
- 5:1 molar ratio of cytarabine to daunorubicin
- 1 unit = 1.0 mg cytarabine plus 0.44 mg daunorubicin

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '16
Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

4

Θεραπευτικές ενδείξεις

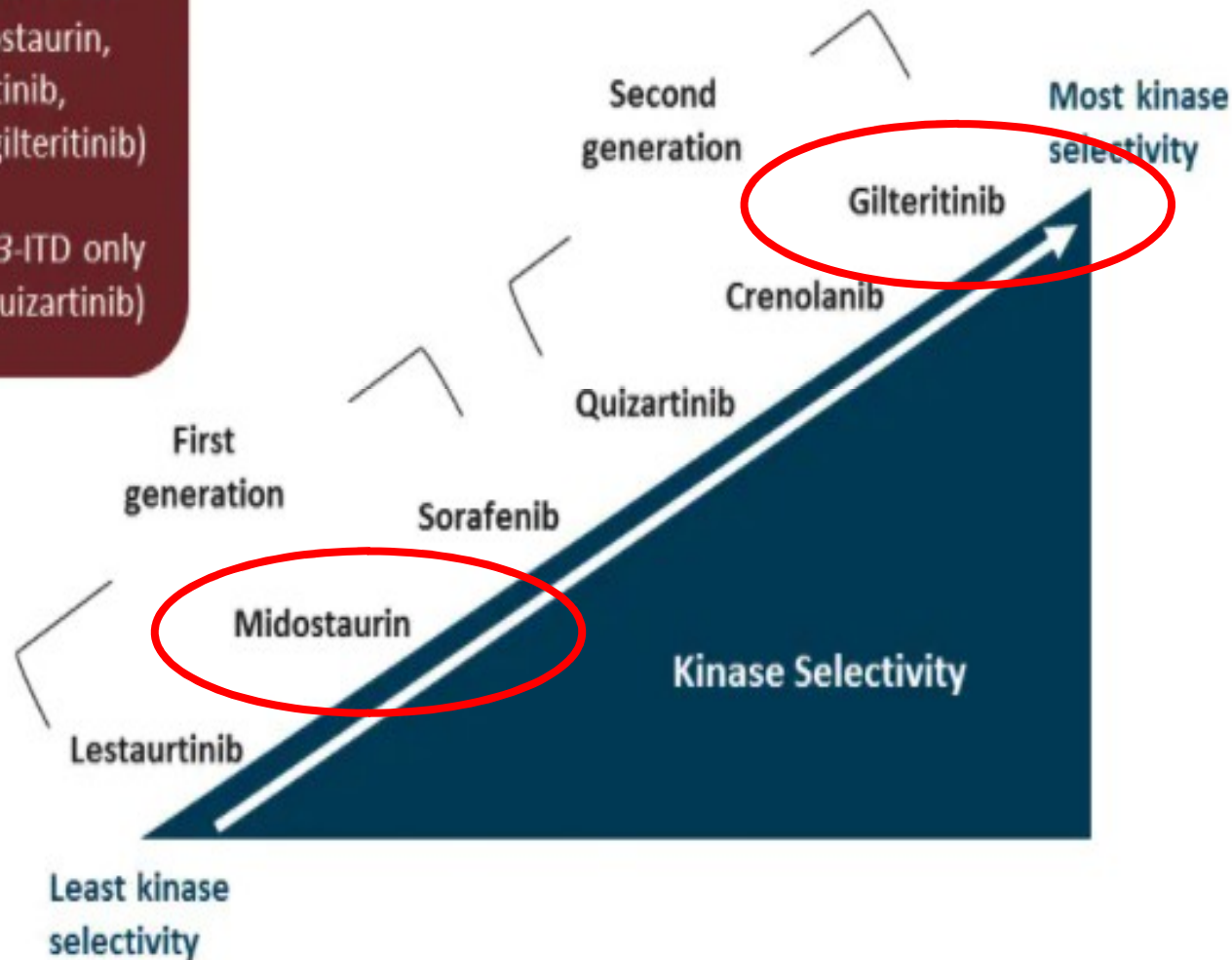
Το Vyxeos liposomal ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων με νεοδιαγνωσμένη, σχετιζόμενη με θεραπεία οξεία μυελογενή λευχαιμία (t-AML) ή AML με αλλαγές σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία (AML-MRC).

3. FLT3 αναστολείς

FLT3 Inhibitors in Clinical Development

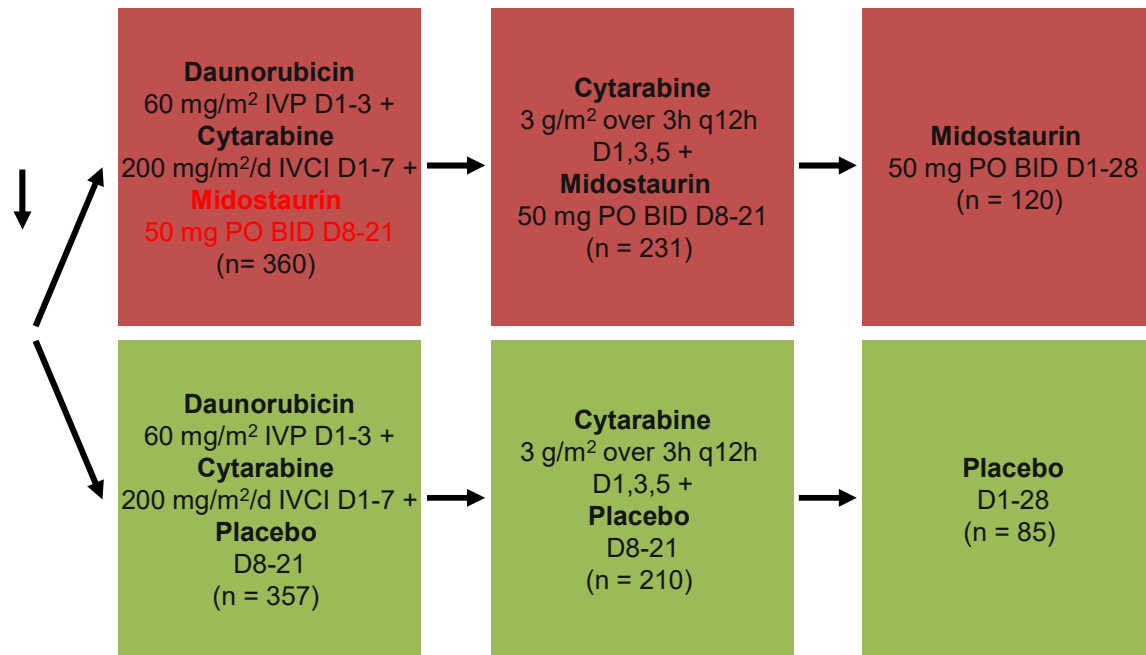
Type I -- *FLT3*-ITD or TKD (midostaurin, lestaurtinib, crenolanib, gilteritinib)

Type II -- *FLT3*-ITD only (sorafenib, quizartinib)



Zarrinkar PP, et al. *Blood*. 2009;114:2984-2992; Galanis A, et al. *Blood*. 2014;123:94-100; Lee LY, et al. *Blood*. 2017;129:257-260; Garcia JS, Stone RM. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2017;31:663-680.

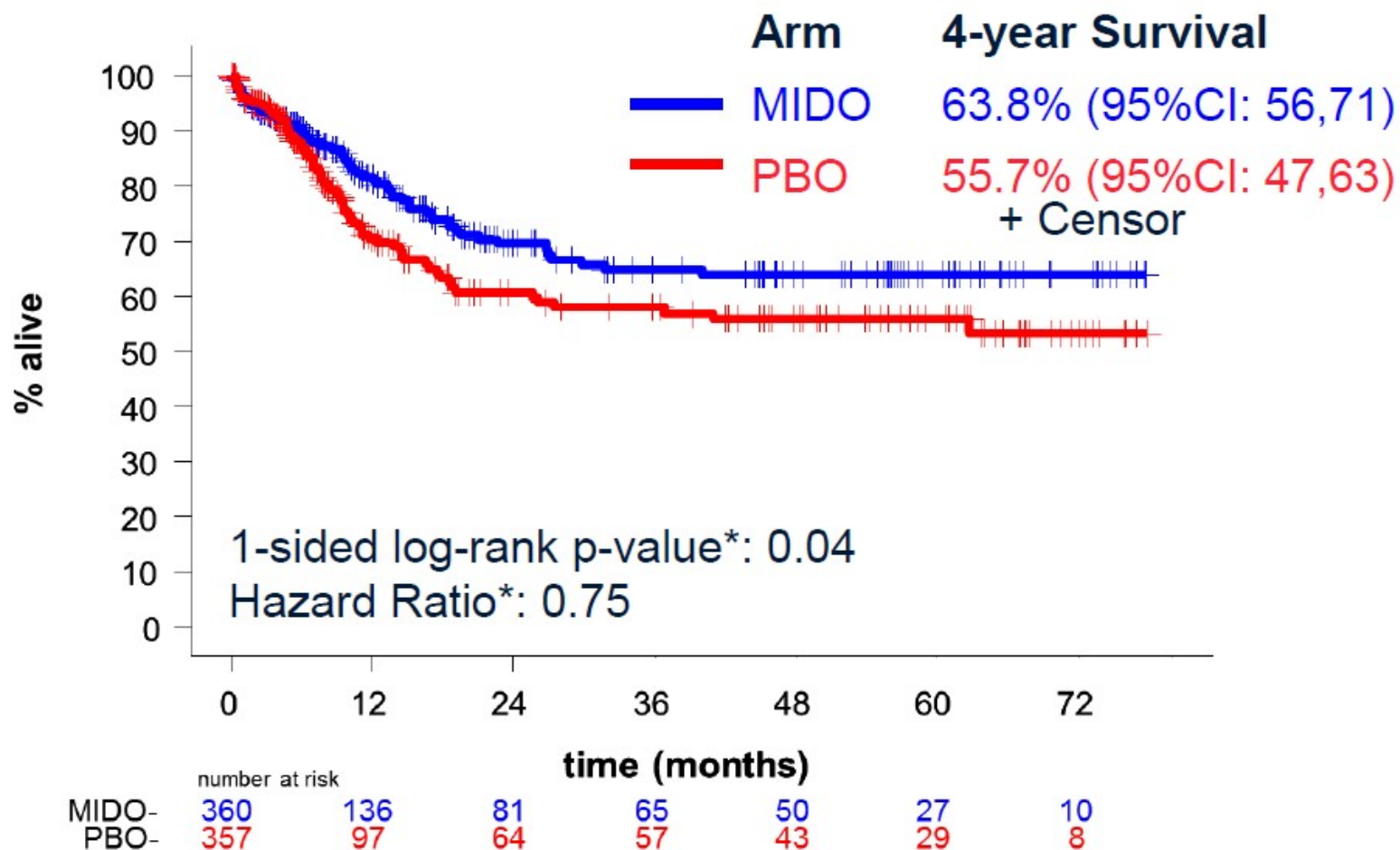
RATIFY: Study Design



- Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III study
 - Primary endpoint: OS (not censored for SCT)
 - Secondary endpoint: EFS

Overall Survival

Censored at time of transplant



Medians not reached

* controlled for FLT3 subtype (TKD, ITD-Low, ITD-High)

Reproduced with permission by Dr Richard Stone



Midostaurin-Rydapt

4.1 Therapeutic indications

Rydapt is indicated:

- in combination with standard daunorubicin and cytarabine induction and high-dose cytarabine consolidation chemotherapy, and for patients in complete response followed by Rydapt single agent maintenance therapy, for adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are FLT3 mutation-positive (see section 4.2);
- as monotherapy for the treatment of adult patients with aggressive systemic mastocytosis (ASM), systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm (SM-AHN), or mast cell leukaemia (MCL).

ELN συστάσεις για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΟΜΛ μετά την επίτευξη CR1:

ΠΟΤΕ ΚΑΝΟΥΜΕ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ?

Younger patients (18-60/65 y)

Favorable risk genetics

- 2 to 4 cycles of IDAC (1000-1500 mg/m² every 12 h, days 1-3 or days 1-5 or 6) additional therapy
- Midostaurin for patients with *FLT3* mutations (administered after the chemotherapy)

Intermediate risk genetics

- Allogeneic HCT from matched-related or unrelated donor, or
- 2 to 4 cycles of IDAC, or
- High-dose therapy and autologous HCT
- Midostaurin for patients with *FLT3* mutations (administered after the chemotherapy)

Adverse risk genetics

- Allogeneic HCT from matched-related or unrelated donor
- Midostaurin for patients with *FLT3* mutations (administered after the chemotherapy)

Older patients (>60/65 y)

Favorable risk genetics

- 2 to 3 cycles of IDAC (500-1000 mg/m² every 12 h, days 1-3 or days 1-5 or 6)

Intermediate/adverse risk genetics

- No established value; consider allogeneic HCT with a low HCT-Comorbidity Index, or investigational therapy

4. Συντήρηση στην ΟΜΛ

- Οι περισσότεροι ασθενείς με ΟΜΛ που επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση μετά από εντατική ΧΜΘ θα υποτροπιάσουν.
- Η διενέργεια allo-BMT σε ασθενείς με ύφεση μετά από ΧΜΘ δεν είναι εφικτή σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών, κυρίως μεγαλύτερης ηλικίας.

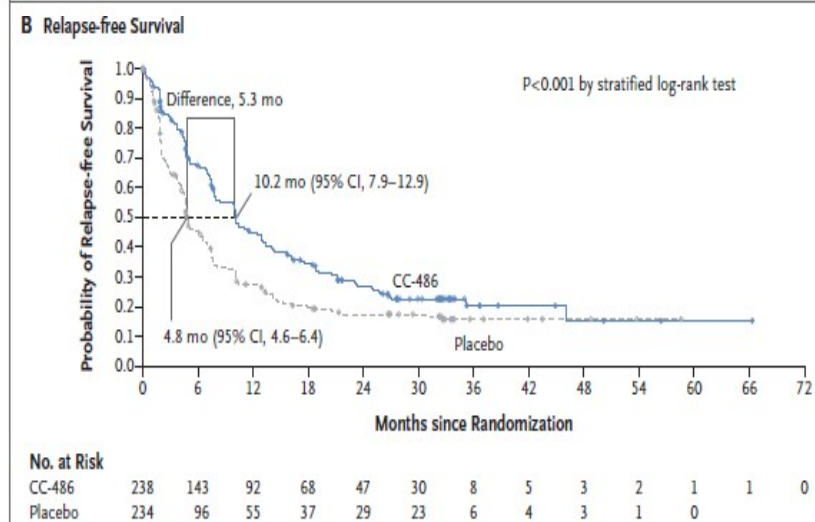
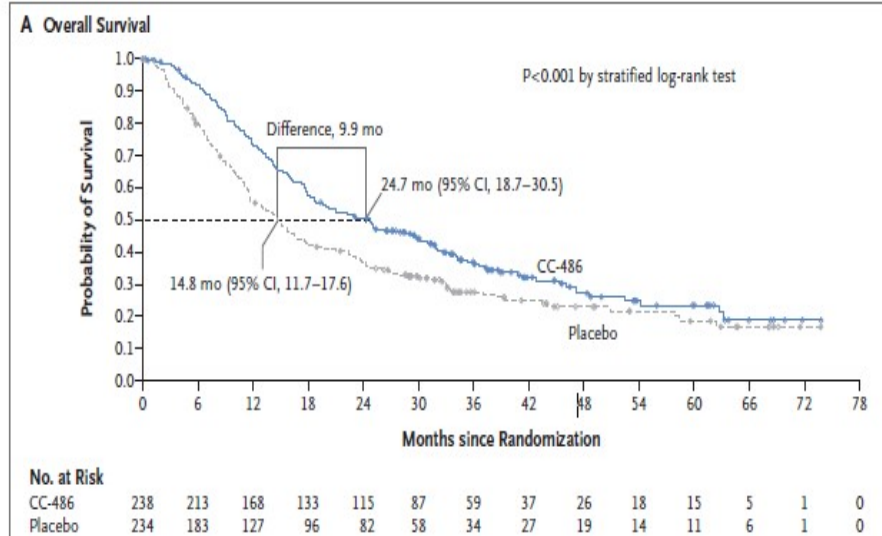


Figure 2. Kaplan-Meier Analysis of Overall Survival and Relapse-free Survival from the Time of Randomization.

The between-group difference in median relapse-free survival was rounded from the difference between 10.15 months and 4.83 months (i.e., 5.32 months).

	CC-486	PBO	
OS (mo)	24.7	14.8	p<0.001
RFS (mo)	10.2	4.8	P<0.001

Η από του στόματος αζακυτιδίνη (CC-486)-Onureg®:

- ✓ Έλαβε εμπορική έγκριση από τον FDA την 1/9/2020
- ✓ Ο EMA έδωσε με την CHMP (committee for medicinal products for human use) θετική γνωμοδότηση για την εμπορική έγκριση στις 22/4/2021.

Για ασθενείς με ΟΜΛ που επιτυγχάνουν 1^η CR ή CRi και δεν μπορούν να ολοκληρώσουν τη θεραπεία με στόχο την ίαση από τη νόσο.

Πως διαμορφώνεται σήμερα το θεραπευτικό τοπίο για τους unfit για εντατική χημειοθεραπεία ασθενείς?

Εγκεκριμένες Ενδείξεις

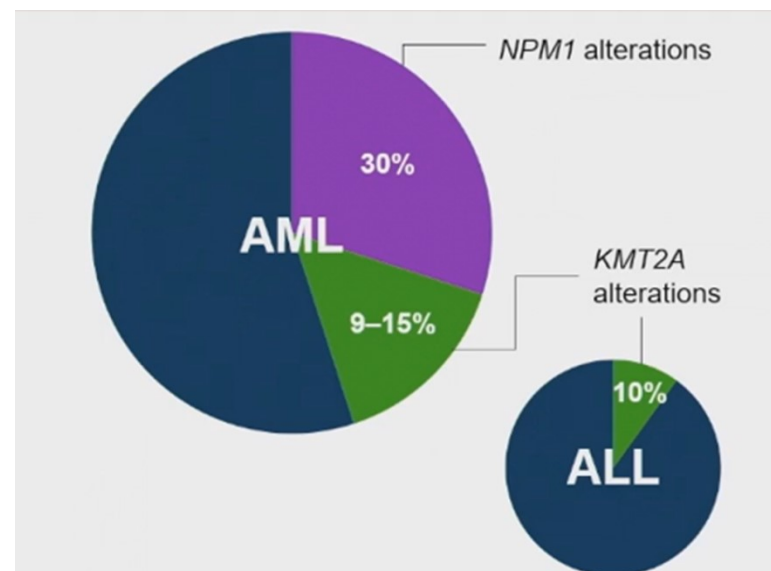
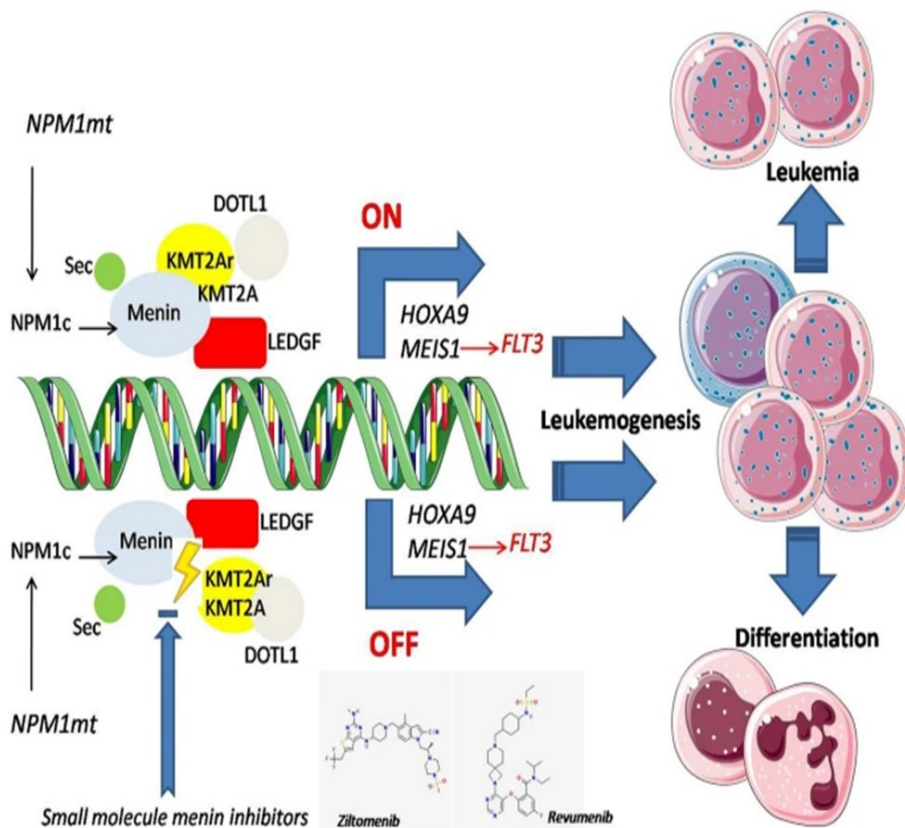
Μέχρι πρόσφατα οι θεραπευτικές επιλογές στους νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με ΟΜΛ ήταν περιορισμένες

Table 1. Commercially available treatment options in Europe for elderly AML patients				
	Dose	Response	Survival	Reference
Low Dose Aracytine (LDAC)	20 mg/m ² sc *10 days	11-19% (CR=9%)	<6 months	Burnett et al. Cancer 2007;109:1114–24
Decitabine	20 mg/m ² iv * 5 days	CR+CRp+CRi =28%	7,7 months	Kantarjian H, et al . J Clin Oncol. 30:2670– 2677, 2012
Azacytidine	75 mg/m ² sc *7 days	CR+Cri=27,8 %	10,4 months	Dombret H, et al. Blood 2015

FDA (+/- EMEA) approved novel agents for elderly AML patients				
Drug	Class	The most important published data	Approval	
Enasidenib (IDHFA ^R)	IDH2 inhibitor	Phase I/II study in 239 R/R AML pts with IDH2 mutations: RR=40.3%, CR=19.3%, OS=9.3 m (19.7 m for CR pts)	FDA approval	FDA: R/R AML
Ivosidenib (TIBSOVO ^R)	IDH1 inhibitor	Phase Ib/II study in 78 R/R AML pts: RR=78%, CR+CRi=42.9%, transplanted=12.9%	FDA approval	FDA: ND & R/R AML
Venetoclax (VENCLYXTO ^R)	BCL-2 inhibitor	- Phase II study with Ven and HMA in 145 newly diagnosed AML pts >65 years of age: CR+CRi=73%, OS=NR - Phase II study with Ven and LDAC in 82 newly diagnosed AML pts >65 years of age: CR+CRi=54%, OS=10.1 m, 18.4 m for CR+CRi pts <u>Confirmatory Trials:</u> - Phase III (VIALE-A) study with AZA +/-Ven in 431 newly diagnosed AML pts ineligible for IC: OS=14.7 m for Ven+AZA vs 9.6 m for AZA arm - Phase III (VIALE-C) study with LDAC +/- Ven in 211 newly diagnosed AML pts ineligible for IC: for 18 m FU, OS=8.4 m for Ven+LDAC vs 4.1 m for LDAC arm	FDA and EMA approval	VEN+AZA= Standard Of Care in newly diagnosed AML
Gilteritinib (XOSPATA ^R)	FLT3 inhibitor	Phase III (ADMIRAL) study: either to receive Gilteritinib or placebo: OS=9.3 vs 5.7 m, CR+CRi=34% vs 15.3%	FDA and EMEA approval	In relapsed FLT3+ AML
Glasdegib (DAURISMO ^R)	Hedgehog pathway inhibitor	Phase II (BRIGHT 100) study in 100 newly diagnosed AML pts unfit for standard therapy: OS: 8.3 vs 4.3 months	FDA and EMA approval	In newly diagnosed AML
<i>Pts: patients, AML: acute myeloid leukemia, OS: overall survival, m: months, RR: response rate, CR: complete response, FDA: Food and Drug Administration, EMEA: European Medicines Agency, CRi: CR with incomplete marrow recovery, Ven: Venetoclax, HMA: hypomethylating agents, LDAC: low dose Cytarabine, AZA: azacitidine, IC: intensive chemotherapy, FU: follow up, NR: not reached, R/R: relapsed/refractory</i>				

Menin inhibitors in AML

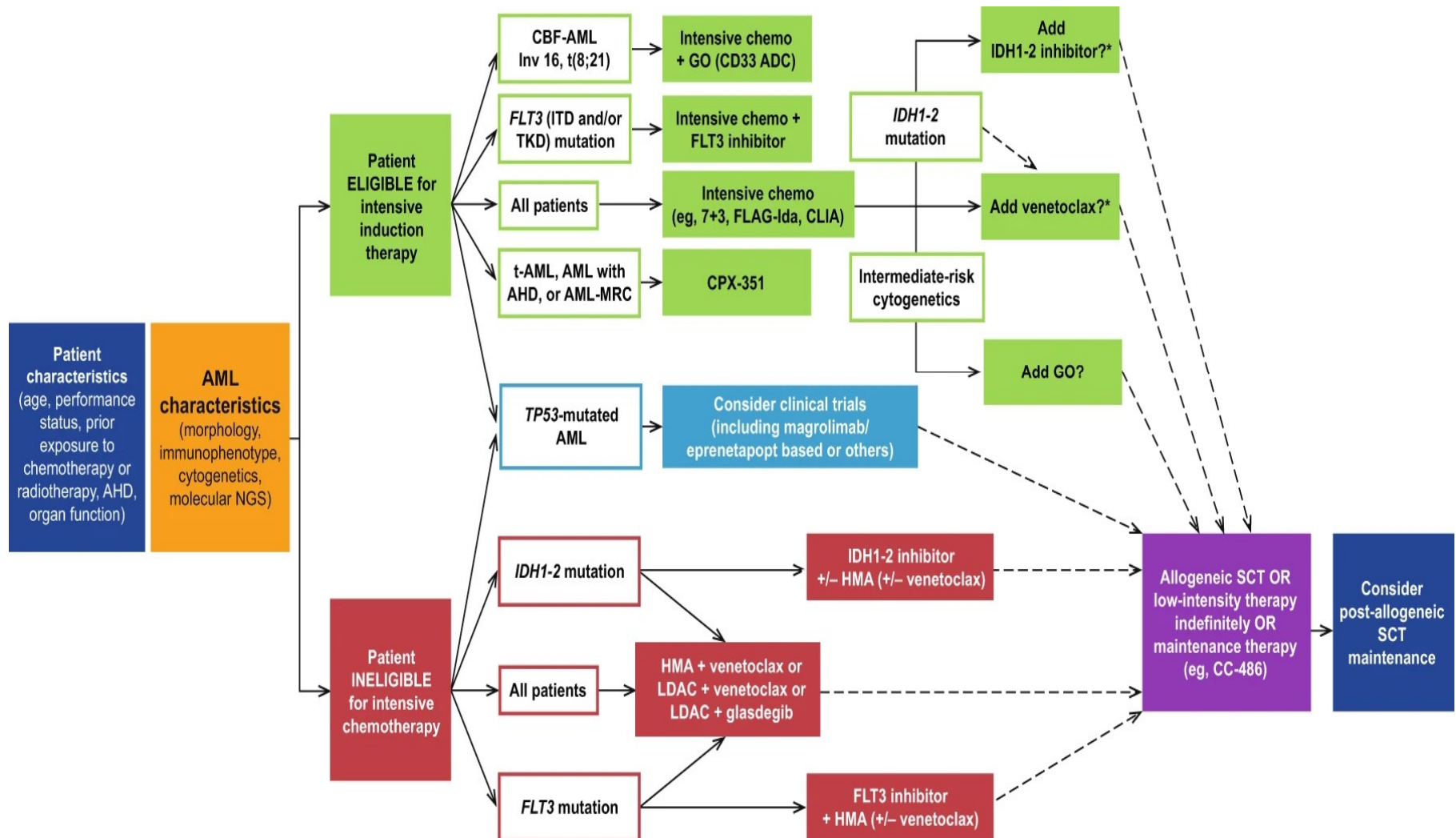
Mechanism of action of small molecule menin inhibitors in *KMT2Ar* AML and *NPM1mt* AML



Xavier T. Oncol Ther (2024) 12:57-72

On November 15, 2024, the Food and Drug Administration approved **revumenib (Revuforj, Syndax Pharmaceuticals, Inc.)**, a menin inhibitor, for relapsed or refractory acute leukemia with a lysine methyltransferase 2A gene (*KMT2A*) translocation in adult and pediatric patients 1 year and older.

Ο θεραπευτικός αλγόριθμος στην ΟΜΛ έχει πλέον αλλάξει. Το «one size fits all» είναι πλέον παρελθόν



*Under investigation

Σας ευχαριστώ!